

Université de Montréal

# **Effets d'une manipulation vertébrale sur la sommation temporelle de la douleur**

par Christopher Randoll

Programme de sciences biomédicales  
Faculté de médecine  
en extension à l'Université du Québec à Trois-Rivières

Mémoire présenté  
en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences (M.Sc.)  
en sciences biomédicales  
Option Médecine expérimentale

Août 2018

© Christopher Randoll, 2018

Université du Québec à Trois-Rivières

Service de la bibliothèque

Avertissement

L'auteur de ce mémoire ou de cette thèse a autorisé l'Université du Québec à Trois-Rivières à diffuser, à des fins non lucratives, une copie de son mémoire ou de sa thèse.

Cette diffusion n'entraîne pas une renonciation de la part de l'auteur à ses droits de propriété intellectuelle, incluant le droit d'auteur, sur ce mémoire ou cette thèse. Notamment, la reproduction ou la publication de la totalité ou d'une partie importante de ce mémoire ou de cette thèse requiert son autorisation.

## Résumé

La douleur vertébrale est reconnue la plus importante, la plus coûteuse et la plus commune des maladies chroniques. Plusieurs thérapies conservatrices telles la manipulation vertébrale, pratiquée principalement en chiropratique et en physiothérapie, montrent une efficacité semblable à celle d'autres thérapies conventionnelles pour traiter la lombalgie. Plusieurs études ont examiné les effets de la manipulation vertébrale sur la douleur tant clinique qu'expérimentale et des effets hypoalgésiques ont généralement été observés. Cependant, le mécanisme par lequel l'hypoalgésie est créée demeure à ce jour méconnu. Une des hypothèses soulevées pour expliquer l'efficacité de la manipulation vertébrale est qu'elle modulerait la douleur par le biais de mécanismes spinaux sous-jacents à la sommation temporelle et à la sensibilisation centrale, deux phénomènes impliqués dans le développement et le maintien de douleur chronique.

Les résultats présentés dans le premier article de ce mémoire ont permis de démontrer pour la première fois les effets hypoalgésiques transitoires d'une manipulation vertébrale segmentaire sur la sommation temporelle d'une douleur thoracique expérimentale. Dans le deuxième article, une manipulation vertébrale assistée mécaniquement n'a pu reproduire les résultats obtenus dans la première étude sur les évaluations subjectives de la douleur. De plus, le réflexe nociceptif de flexion n'était pas affecté bien que les réponses neuromusculaires attendues suite à une manipulation vertébrale étaient présentes. Ces résultats contrastent avec la littérature, celle-ci montrant des effets segmentaires de la manipulation vertébrale sur la douleur thermique au membre inférieur. Cela suggère que la modalité de stimulation ainsi que la nature de la manipulation vertébrale influencent ses effets hypoalgésiques.

Les retombées des deux expériences de ce mémoire permettent d'expliquer en partie le mécanisme de la manipulation vertébrale sur la douleur et de fournir de pistes pour de futures investigations sur le mécanisme de ce type de thérapie à laquelle un nombre considérable de participants ont recours.

Mots clés : sommation temporelle de la douleur; manipulation vertébrale; fibres C; manipulation vertébrale assistée mécaniquement; stimulations électriques; Wind-up; colonne vertébrale; thérapie manuelle; rachialgie; chiropratique.

## Abstract

Spinal pain is considered the most important, costly and common chronic disease. Many conservative therapies including spinal manipulation, practised mainly in chiropractic and physiotherapy, demonstrate efficacy like other conventional treatments for back pain.

Several studies have examined the effects of the vertebral manipulation on both clinical and experimental pain. However, the mechanism behind hypoalgesia is unknown. One of the hypotheses rose to explain the effectiveness of the spinal manipulation is that it may modulate pain through spinal mechanisms underlying temporal summation and central sensitization, two phenomena involved in the development and maintenance of chronic pain.

The results presented in the first paper allowed to reproduce the transient hypoalgesic effects on temporal summation reported in the literature for experimental chest pain. In the second paper, mechanically assisted vertebral manipulation could not reproduce the results obtained in the first study on pain ratings. Moreover, expected neuromuscular responses to the mechanically assisted vertebral manipulation were obtained while the nociceptive flexion reflex was unaffected, thus suggesting that stimulation modalities and manipulation nature may influence hypoalgesic effects.

The two experiments of this dissertation partially explain the mechanism of spinal manipulation on pain and may be relevant for the future experiments studying this therapy mechanism used by a considerable number of participants.

**Keywords:** Temporal summation of pain; spinal manipulation; C fibres; mechanically assisted spinal manipulation; spine; vertebral; manual therapy; back pain; chiropractic.

## Table des matières

Résumé.....	i
Mots clés :.....	i
Abstract .....	ii
Keywords .....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des figures .....	vii
Liste des tableaux.....	viii
Liste des sigles et abréviations.....	ix
Remerciements.....	x
Chapitre I Introduction.....	7
Démographie.....	7
Douleur .....	7
La lombalgie .....	9
Épidémiologie .....	9
Facteurs de risque .....	9
Causes et diagnostics .....	10
Traitements disponibles .....	11
La manipulation vertébrale .....	13
Effets neurophysiologiques de la manipulation vertébrale .....	14
Neuromécanique .....	14
Douleur .....	16
Wind-up, sommation temporelle et sensibilisation centrale .....	18
Objectifs et hypothèses .....	20

## Chapitre II The mechanism of back pain relief by spinal manipulation relies on decreased

temporal summation of pain .....	21
----------------------------------	----

Contributions des auteurs.....	21
Abstract .....	23
Introduction.....	24
Methods.....	25
Ethics approval.....	25
Study participants.....	26
Experimental design.....	27
Painful and non-painful electrical stimulation .....	28
Spinal manipulation and light mechanical stimulation .....	30
Subjective ratings.....	30
Statistical analyses .....	30
Results.....	31
Experiment 1: single pulse.....	31
Experiment 2: single train, repeated trains and temporal summation.....	32
Discussion .....	35
Perceptual changes induced by spinal manipulation .....	35
Neurophysiological mechanisms of hypoalgesia induced by spinal manipulation .....	37
Limitations and future directions .....	39
Conclusion .....	39
Acknowledgments.....	40
Conflict of interest .....	40
List of abbreviations .....	40
Références.....	41

## Chapitre III Temporal summation of the spinal nociceptive flexion reflex is not attenuated by

mechanically-assisted spinal manipulation.....	45
--	----

Contributions des auteurs.....	45
Abstract .....	47
Introduction.....	48

Methods.....	50
Ethics approval.....	50
Study participants.....	50
Experimental design.....	51
Painful and non-painful electrical stimulation.....	52
Nociceptive flexion reflex responses acquisition and analysis.....	53
Mechanically assisted spinal manipulation (MASM).....	53
Subjective ratings.....	55
Statistical analyses .....	55
Results.....	57
Neuromuscular responses .....	57
Single trains .....	58
Repeated trains.....	60
Nociceptive flexion reflex.....	62
Single trains .....	62
Repeated trains.....	63
Discussion.....	64
Nature of the manipulation .....	64
Spinal reflex and manipulation .....	65
Limitations and future directions.....	69
Conclusion .....	70
Acknowledgments.....	70
Compliance with Ethical Standards and funding.....	70
Ethical approval .....	70
Conflicts of interest.....	71
References.....	72
Chapitre IV Discussion du mémoire.....	79
Changements perceptuels induits par la manipulation vertébrale.....	80
Hypothèses sur les mécanismes neurophysiologiques de l’hypoalgésie induite par la manipulation vertébrale .....	83
Effets segmentaires .....	83

Théorie du portillon .....	83
Mécanismes de contrôle spécifiques.....	84
Effets supra-spinaux descendants .....	85
Processus non spécifiques cérébraux .....	86
Réflexes spinaux et manipulation vertébrale .....	87
Limites et directions futures.....	91
Chapitre V Conclusion et retombées attendues .....	93
Références du mémoire.....	95



## Liste des figures

Figure 1: Paradigme expérimental de la première expérience.....	27
Figure 2: Protocole de stimulations électriques de la première expérience.....	29
Figure 3 : Évaluations de douleurs pour l'impulsion simple .....	32
Figure 4 : Évaluations de douleur pour les stimulations train simple.....	33
Figure 5 : Évaluations de douleur pour les stimulations trains répétés.....	34
Figure 6: Paradigme expérimental de la seconde expérience .....	51
Figure 7: Paradigme de stimulations de la seconde expérience.....	52
Figure 8: Courbes de force utilisées par le robot .....	54
Figure 9: Réponses neuromusculaires des deux groupes à la manipulation vertébrale Pain and tactile sensation .....	57
Figure 10: Évaluations de la douleur lors des trains simples.....	58
Figure 11: Évaluations de la sensation tactile lors des trains simples .....	59
Figure 12: Évaluations de la douleur lors des trains répétés.....	60
Figure 13: Évaluations de la sensation lors des trains répétés.....	61
Figure 14: Réflexe nociceptif de flexion (RIII) pour les trains simples .....	62
Figure 15: Réflexe nociceptif de flexion (RIII) pour les trains .....	63

## Liste des tableaux

Tableau I : Évaluations des stimulations non douloureuses sensation tactile de la première expérience .....	31
---	----

## Liste des sigles et abréviations

CTL:           Groupe contrôle

MASM:        Manipulation vertébrale assistée mécaniquement

MS :           Stimulus mécanique

SM:           Manipulation vertébrale

SMT :         Thérapie manuelle vertébrale

T4 :           4<sup>e</sup> vertèbre thoracique

EMG :         Électromyographie

HVLA :        Haute vitesse, faible amplitude

## Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier mon directeur, le Dr Mathieu Piché, pour son encadrement et pour la formation scientifique dont j'ai bénéficié dans son laboratoire. J'estime que la formation offerte dans le laboratoire de neurophysiologie de la douleur du Dr Piché m'a permis d'incorporer la recherche dans ma vie professionnelle.

Je tiens aussi à remercier mon codirecteur, le Dr Martin Descarreaux, pour son soutien logistique, son expertise sur la manipulation vertébrale et la révision des articles ainsi que du mémoire.

En deuxième lieu, un soutien financier était nécessaire à l'accomplissement de ce travail. C'est pourquoi je tiens à remercier la Fondation de Recherche Chiropratique du Québec (FRCQ) pour leur soutien financier lors de mon stage d'initiation à la recherche à l'été 2014 ainsi que lors de ma première année de maîtrise en sciences biomédicales et je remercie également le Fonds de Recherche Québécois — Santé (FRQ-S) pour leur soutien financier lors de ma deuxième année de maîtrise.

En dernier lieu, j'aimerais souligner l'aide inestimable et le plaisir que mes collègues m'ont apporté. Vincent Gagnon-Normandin, Jean-Christophe Ménard, Suzie Bois, Florence Vielhaber et Ariane Lamoureux, ce mémoire représente l'aboutissement d'un travail d'équipe incroyable. Merci!

## Chapitre I

### Introduction

#### Démographie

La population canadienne est vieillissante (Statistiques Canada, 2015). En 2013, 15,3 % de la population canadienne étaient âgée d'au moins 65 ans et il est prévu qu'en 2063, les adultes de plus de 65 ans compteront pour environ 26 % de la population, soit une augmentation de 70 % par rapport à 2013 (Statistiques Canada, 2014). Les progrès obtenus au niveau de l'espérance de vie, en moyenne de 79 chez les femmes et de 83 ans chez les hommes (Statistiques Canada, 2016) et projetée à 87,6 et 89,2 ans respectivement en 2062, soulèvent de nouvelles interrogations. En effet, la longévité s'étant grandement améliorée et se dirigeant vers un plateau, des préoccupations quant à la qualité de vie commencent à émerger. La qualité de vie tend à diminuer graduellement avec le vieillissement et parmi les facteurs causant cette diminution, on retrouve la douleur (Wranker, Rennemark, & Berglund, 2016).

#### Douleur

La douleur est un phénomène complexe et subjectif. Elle est définie comme «une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une menace de dommages tissulaires réelle ou potentielle ou décrite en ces termes » (IASP, 1994). On distingue deux types de douleur en fonction du temps, soit la douleur aiguë et la douleur chronique. Une douleur aiguë est définie comme «une douleur de courte durée se dissipant au fil de la guérison des tissus lésés » alors qu'une douleur dite chronique est définie comme «une douleur persistant plus de six mois consécutifs au-delà de l'histoire naturelle de la condition aiguë ou du temps raisonnable pour la guérison d'une blessure semblable, associée à des processus pathologiques chroniques causant une douleur continue ou intermittente » (Manchikanti et al., 2009). Ces

processus pathologiques impliquent souvent le système nerveux central. Les patients présentant des douleurs chroniques montrent aussi des signes caractéristiques telle une hyperalgésie, sensation de douleur augmentée lors de stimulations douloureuses, et des signes d'allodynie, sensation de douleur évoquée par des stimuli non douloureux (IASP, 1994). On évalue à 20 % le nombre de Canadiens souffrant de douleur chronique et toutes les classes démographiques sont atteintes, mais le 3e âge est particulièrement touché. Chez les aînés, les taux peuvent atteindre les 65% dans la population active et jusqu'à 80% chez les aînés résidant en centre de soins de longue durée (Hadjistavropoulos, Fitzgerald, & Marchildon, 2010; Hadjistavropoulos et al., 2009; Moulin, Clark, Speechley, & Morley-Forster, 2002; Schopflocher, Taenzer, & Jovey, 2011). En comparaison, la douleur chronique est associée à une plus importante diminution de la qualité de vie que les maladies cardiaques et pulmonaires chroniques telles que l'infarctus ou encore l'emphysème (Schopflocher et al., 2011). Il existe aussi une forte association entre la dépression et la douleur chronique, ce qui peut altérer le pronostic.

Au Canada, la douleur chronique engendre des coûts directs de services de santé, c'est-à-dire des frais reliés aux consultations, hospitalisation et à la médication, de plus de six milliards de dollars par année (Choiniere et al., 2010). Toutefois, c'est la perte de productivité ainsi que les congés de maladie, représentant plus de 37 milliards de dollars par an, qui représentent fidèlement le coût social (Phillips & Schopflocher, 2008). Ces coûts dépassent ceux occasionnés par le cancer, les maladies du cœur et le VIH combinés (Schopflocher et al., 2011). Il est donc primordial d'investir temps et argent dans la prévention et le contrôle des douleurs chroniques.

## La lombalgie

### Épidémiologie

La douleur chronique la plus commune dans le monde est la lombalgie (Manchikanti et al., 2009). La lombalgie est définie comme une douleur se présentant sous les côtes et au-dessus des plis fessiers inférieurs avec douleur aux jambes ou non (Koes, van Tulder, & Thomas, 2006). Présentant un pic d'incidence entre 35 et 55 ans et affectant préférentiellement les travailleurs, la lombalgie représente l'une des entités les plus coûteuses pour l'Occident (Manchikanti et al., 2009; Walker, Muller, & Grant, 2004; WHO, 2003). Avec une incidence annuelle de 4-5% et une prévalence à vie pouvant atteindre 80% dans les pays industrialisés, les coûts liés à son traitement ne cessent d'augmenter d'année en année (Henschke, Kamper, & Maher, 2015; Manchikanti et al., 2009). En effet, une étude rétrospective sur les coûts des douleurs rachidiennes aux États-Unis portant sur la période 1997-2005 a permis de mettre en évidence une augmentation des coûts médicaux reliés seulement à la prestation des soins de santé chez les personnes en souffrant d'environ 1401 \$ (4695 \$ versus 6096 \$), soit une augmentation de 65% des coûts en comparaison à des personnes ne présentant pas la condition (2731 \$ versus 3516 \$) (Martin et al., 2008). La plupart de ces coûts sont associés à l'absentéisme au travail, évalué à environ 120 millions de journées par an (Chetty, 2017).

### Facteurs de risque

Certains facteurs de risque sont reconnus dans le développement des lombalgies. Les facteurs intrinsèques, dits non modifiables, comportent les anomalies congénitales vertébrales, les facteurs génétiques tels que le HLA-B27 ou le facteur rhumatoïde impliqués dans la spondylite ankylosante et l'arthrite rhumatoïde respectivement, l'âge et la grossesse chez la femme (WHO, 2003). Les facteurs psychosociaux (Leonhardt et al., 2009) ainsi que

l'embonpoint et l'obésité (Zarghami & Nazari, 2017; Zhang et al., 2016) sont aussi classés dans cette catégorie.

Les facteurs modifiables sont multiples. Le travail physique impliquant le soulèvement de grandes charges (Bakker, Verhagen, van Trijffel, Lucas, & Koes, 2009) et la répétition de mouvements (Coenen et al., 2013) sont couramment associés au développement de douleurs chez les travailleurs, principale sous population affectée par la lombalgie (Burdorf & LaMontagne, 2017). Les mouvements de rotation et de flexion sont aussi associés à la lombalgie. Les vibrations causées par les véhicules ou les outils tels que les marteaux piqueurs ainsi que le tabagisme semblent aussi être impliquées (Mikkonen et al., 2008). Une asymétrie des patrons de mouvements lombopelviens (Sorensen, Johnson, Norton, Callaghan, & Van Dillen, 2016), la sédentarité (S. M. Chen, Liu, Cook, Bass, & Lo, 2009) ainsi que les positions assises prolongées (Knox et al., 2014) sont aussi à considérer dans l'étiologie de la lombalgie.

#### Causes et diagnostics

Les causes des lombalgies sont multiples. Environ 15% de l'ensemble des lombalgies sont dus à des causes spécifiques tels que les néoplasies, les maladies inflammatoires, les conditions viscérales, les infections, les anomalies vasculaires, les maladies endocriniennes ou les traumatismes (Hooten & Cohen, 2015; WHO, 2003). Dans les cas restants, les lombalgies sont dites non spécifiques ou mécaniques, c'est-à-dire que la source de la douleur est possiblement structurelle (Hooten & Cohen, 2015; Hoy, Brooks, Blyth, & Buchbinder, 2010; M. W. van Tulder, Assendelft, Koes, & Bouter, 1997). En effet, certaines structures vertébrales sont reconnues pour être à l'origine des douleurs. Les disques intervertébraux, responsables de l'absorption des chocs, sont crédités d'environ 40% des douleurs lombaires non spécifiques. De



15% à 30% des douleurs seraient dues respectivement aux articulations zygapophysiales, articulaires synoviales permettant l'orientation des amplitudes de mouvements, et aux articulations sacro-iliaques formant la ceinture pelvienne permettant de redistribuer les forces axiales vers les membres inférieurs. L'appareil ligamentaire ainsi que la musculature paraspinale sont aussi des générateurs fréquents de douleurs lombaires (Hooten & Cohen, 2015; Hoy et al., 2010). Afin de diagnostiquer la lombalgie, plusieurs tests, dont les tests orthopédiques, ont été développés. La plupart de ces tests reposent sur l'évaluation de douleur subjective du patient. Toutefois, avec l'avancement technologique des dernières années, l'imagerie diagnostique, donnée objective pour évaluer la structure, est devenue l'un des examens complémentaires souvent prescrits par les professionnels de la santé pour évaluer les structures occasionnant la lombalgie. Cependant, il n'existe aucune relation entre le degré d'atteinte de la structure et l'intensité de la douleur et l'incapacité (Berg et al., 2013). Il est donc nécessaire d'adresser un autre mécanisme que celui purement anatomique pour expliquer les lombalgies.

### Traitements disponibles

Bien que le diagnostic et le traitement des lombalgies restent difficiles, plusieurs interventions sont utilisées pour traiter la lombalgie non spécifique. Le traitement médical usuel repose sur l'utilisation de plusieurs catégories de médicaments. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens semblent efficaces dans le cas de lombalgies aiguës et chroniques alors que les relaxants musculaires ont été montrés efficaces pour les lombalgies non spécifiques aiguës (Wong et al., 2016). Les antidépresseurs à visée analgésique démontrent, quant à eux, une efficacité mitigée bien que la classe des tricycliques semblent être plus efficaces que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (Hooten & Cohen, 2015). Les

opioïdes sont efficaces pour les lombalgies aiguës autant que chroniques. Toutefois, les bénéfices à long terme de ce type de thérapie ne dépassent pas ceux des anti-inflammatoires non stéroïdiens, considérant le développement de tolérance aux effets analgésiques ainsi que la possible dépendance engendrée par l'usage prolongé (Wong et al., 2016). Ils ne sont donc recommandés qu'à court terme. Les gabapentinoïdes tels que la prégabaline ont aussi été investigués et aucune étude n'a permis d'établir leur innocuité pour cette condition (Hooten & Cohen, 2015). Considérant le phénomène de la polymédication, les réactions secondaires à l'usage prolongé de certains de ces médicaments ainsi que les coûts y étant rattachées, les traitements conservateurs non pharmacologiques sont de plus en plus investigués (Bussières, Gauthier, Fournier, & Descarreaux, 2017; Wong et al., 2016).

En écho à ces préoccupations, le dernier guide de pratique du *American College of Physicians* conseille sur la base d'évidences de qualité modeste l'usage de thérapies conservatrices non pharmacologiques telles que la manipulation vertébrale, principalement utilis e en physiothérapie et en chiropratique, comme première ligne de traitement des lombalgies aiguës, subaiguës et chroniques (Qaseem, Wilt, McLean, Forciea, & Fainsinger, 2017). Il en est de même pour le guide de pratique canadien sur l'usage des opioïdes pour les douleurs chroniques non cancéreuses où les thérapies conservatrices sont recommand es en première ligne du traitement de la douleur (Busse et al., 2017). Un essai randomisé contrôlé comparant les soins médicaux usuels et la manipulation vertébrale a déterminé que cette dernière était meilleure à diminuer la douleur et l'incapacité chez des patients aigus et subaigus (Paige et al., 2017; Schneider, Haas, Glick, Stevans, & Landsittel, 2015). Une méta-analyse s'intéressant à la manipulation vertébrale dans le cas de douleurs lombaires aiguës a aussi conclu à des diminutions significatives de la douleur et de l'incapacité suite à l'usage de thérapies manuelles

vertébrales. (Ruddock, Sallis, Ness, & Perry, 2016) De plus, une étude menée en 2011 avait déjà établi que la manipulation vertébrale était avantageuse au plan coûts/bénéfices pour les lombalgies subaiguës et chroniques (Lin, Haas, Maher, Machado, & van Tulder, 2011). Pour une série de 12 traitements de manipulations vertébrales thoraciques et lombaires, les patients du groupe expérimental rapportaient plus de journées sans douleur et sans incapacité que ceux ne recevant aucun traitement, le tout, sans augmenter les coûts réunis du traitement et ceux dus à l'absentéisme (Vavrek, Sharma, & Haas, 2014). Une seconde étude s'attardant aux coûts occasionnés selon le professionnel de la santé initiant les soins (chiropraticien, médecin ou ostéopathe) a montré que les coûts étaient plus bas d'environ 20% lorsque les patients consultaient en première instance un chiropraticien. Les auteurs de cette étude avancent que les coûts liés au traitement chiropratique de lombalgie pourraient être moindres d'environ 40% que les coûts liés à un médecin de famille (Liliedahl, Finch, Axene, & Goertz, 2010). La manipulation vertébrale semble donc une option thérapeutique intéressante et économique.

### La manipulation vertébrale

La manipulation vertébrale est le principal outil du chiropraticien et est un terme générique qui regroupe toutes les thérapies manuelles impliquant l'usage d'un vecteur de force sur un segment vertébral; la mobilisation et la manipulation de haute vélocité et faible amplitude (HVLA) en font partie. La mobilisation est classée selon des grades de I à V et sont établis en fonction de l'amplitude de mouvement utilisée et ces différents grades activeraient différents mécanorécepteurs (G.D. Maitland, 1977; G.D. Maitland, 1986). Les mobilisations de grade I et II seraient de très faible amplitude et activeraient les récepteurs cutanés (Meissner, Pacini, Ruffini, Merkel) seulement. Lors de mobilisations de grade III et IV, les mécanorécepteurs musculaires et articulaires de bas seuil seraient activés alors que dans une mobilisation V, ce

sont les récepteurs articulaires de hauts seuils qui seraient activés et qui produiraient les effets hypoalgésiques. La mobilisation de grade V, aussi appelée manipulation articulaire, est dite vertébrale, si elle est effectuée au niveau du rachis.

La manipulation vertébrale HVLA est une impulsion de haute vitesse et de faible amplitude dirigée vers une vertèbre dans le but de rétablir le mouvement optimal (Herzog, 2010). Ce type de manipulation est souvent accompagné d'un craquement nommé cavitation causé par le phénomène d'adhésion visqueuse ou tribonucléation (Kawchuk et al., 2015). Lorsque deux surfaces sont séparées par une mince couche de liquide visqueux (la synovie), celle-ci résiste lorsque l'on sépare les surfaces articulaires. Lorsque cette force de résistance est dépassée, une pression négative intracapsulaire et une cavité vaporeuse se forment. Si les surfaces articulaires sont séparées rapidement, le liquide visqueux agit comme un solide et se « brise » d'où la cavitation.

Bien que de multiples hypothèses sur les mécanismes de la manipulation vertébrale soient avancées, ils restent à ce jour méconnus.

#### Effets neurophysiologiques de la manipulation vertébrale

Au cours de la dernière décennie, plusieurs groupes de recherche se sont penchés sur les effets neurophysiologiques de la manipulation vertébrale puisque les effets mécaniques de la manipulation vertébrale ne permettaient pas d'expliquer les effets obtenus.

#### *Neuromécanique*

Plusieurs études se sont attardées aux effets de la manipulation vertébrale, plus particulièrement aux paramètres biomécaniques de la manipulation, sur la musculature paraspinale. Une manipulation vertébrale peut être décomposée en trois phases selon la force

transmise au participant : une phase de mise en tension, une phase d'impulsion et une phase de récupération (Descarreaux, Dugas, Raymond, & Normand, 2005). Les études sur la question, menées chez les animaux et confirmées chez les humains à l'aide d'un robot permettant de contrôler ces différents paramètres individuellement, ont montré que la force maximale de la manipulation est positivement corrélée avec la réponse des muscles paraspinaux ainsi qu'avec le déplacement vertébral (Colloca et al., 2006; Nougrou, Dugas, Deslauriers, Page, & Descarreaux, 2013; Reed, Cao, Long, Kawchuk, & Pickar, 2013). Ces effets sont toutefois transitoires et sont perceptibles dans les 250 ms de la manipulation et les 250 ms de récupération. La vitesse de la manipulation est elle aussi positivement corrélée avec la réponse des muscles paraspinaux, observant des effets de même durée. Toutefois, le déplacement linéaire de la vertèbre est inversement proportionnel à la durée de la phase d'impulsion (Page, Nougrou, Dugas, & Descarreaux, 2014; Reed et al., 2013). Il est important de prendre en considération la mise en tension puisqu'elle influence le déplacement vertébral tout comme la réponse neuromusculaire. En effet, plus la mise en tension est grande, plus le déplacement vertébral est petit et l'activité des muscles paraspinaux diminuée lors de la phase d'impulsion (Nougrou, Dugas, Loranger, Page, & Descarreaux, 2014).

Récemment, une étude a montré que c'est le taux d'application de la force qui est directement responsable du comportement qu'adopteront les muscles paraspinaux. Le taux de force se traduit par le ratio suivant : force/vitesse. À un taux de force constant, les réponses neuromusculaires des paraspinaux sont similaires. Ces résultats ont permis d'affirmer que le déplacement de la vertèbre est positivement corrélé avec la force maximale, mais que la réponse neuromusculaire est proportionnelle au taux de force (Nougrou, Page, Loranger, Dugas, & Descarreaux, 2016). Ces études suggèrent que la manipulation vertébrale de type HVLA,

généralement d'une durée de moins de 200ms, permet d'activer les fuseaux neuromusculaires des muscles paraspinaux de façon synchrone. Cette activation serait suivie d'un silence de ces mêmes fuseaux qui permettrait de diminuer les raideurs musculaires et ainsi contribuer aux effets cliniques observés (Pickar & Kang, 2006). Cette hypothèse a été confirmée dans une étude publiée en 2017 où l'activité de ces fuseaux fut diminuée pendant environ six secondes suite à une manipulation vertébrale assistée avec une impulsion de moins de 10 ms (Reed et al., 2017). En présence de douleur, il semble que les réponses musculaires à la manipulation vertébrale soient diminuées et présentent une latence augmentée (Currie, Myers, Durso, Enebo, & Davidson, 2016).

### *Douleur*

Plusieurs études se sont aussi attardées aux effets de la manipulation vertébrale sur la douleur. Une étude animale réalisée en 2014 portant sur l'effet de la durée d'impulsion de la manipulation vertébrale sur les neurones spinothalamiques spécifiques à la douleur et activés par déformation mécanique ne montre aucun effet significatif sur leur seuil d'activation par filament de Von Frey (Reed, Sozio, Pickar, & Onifer, 2014). Une seconde étude réalisée cette fois chez l'humain et portant sur l'amplitude de la manipulation montre un effet hypoalgésique systémique sur le seuil de douleur à la pression (Krouwel, Hebron, & Willett, 2010). Une méta-analyse s'est intéressée à cette mesure de douleur et à l'effet de la manipulation vertébrale. Des effets hypoalgésiques locaux et régionaux de la manipulation vertébrale ont été rapportés, ce qui milite en faveur d'un effet au niveau du système nerveux central (Coronado et al., 2012). De plus, une revue systématique de 2012 portant sur la thérapie manuelle de type HVLA et plusieurs mesures de douleurs différentes a été réalisée (Millan, Leboeuf-Yde, Budgell, & Amorim, 2012). Des 27 études portant sur la douleur occasionnée par une pression mécanique ayant été

incluses dans cette revue, 19 ont observé des effets hypoalgésiques. Ces différences pourraient être dues aux différents groupes utilisés, les patients sains ne présentant pas de changements du seuil de douleur à la pression. Les effets de la manipulation vertébrale seraient plutôt neuromodulateur et impliqueraient donc la présence d'une douleur (Jordon, Beattie, D'Urso, & Scriven, 2017);.

Des stimulations thermiques ont aussi été utilisées et des neuf études, trois études ont observé des effets hypoalgésiques de la manipulation vertébrale. L'une de ces études, réalisée en 2006 avec des patients sains, a permis d'observer une hypoalgésie de la douleur attribuée aux fibres C en comparaison à une séance de bicyclette stationnaire (George, Bishop, Bialosky, Zeppieri, & Robinson, 2006). Cet effet n'était pas présent pour la douleur aiguë convoyée par les fibres A $\delta$ . Une seconde étude du même groupe a réussi à reproduire ces effets et ceux-ci étaient indépendants des attentes des participants (Bialosky, Bishop, Robinson, Barabas, & George, 2008). De plus, la douleur associée à des stimulations thermiques évoquant de la sommation temporelle de la douleur a été diminuée immédiatement suite à la manipulation vertébrale chez des patients lombalgiques (Bialosky, Bishop, Robinson, Zeppieri, & George, 2009; Bialosky et al., 2014). Le point commun de ces études est que la douleur des fibres C, plus particulièrement la sommation temporelle de la douleur de ces fibres, semble affectée par la manipulation vertébrale. Toutefois aucune étude n'a reproduit ces résultats pour une douleur rachidienne, les stimulations thermiques utilisées dans les études ci-hauts ne permettant pas de différencier les réponses rapide et lente des fibres A $\delta$  et C lorsqu'appliquées aux tissus paravertébraux.

## Wind-up, sommation temporelle et sensibilisation centrale

Le wind-up est une augmentation de la décharge des neurones à large plage dynamique suite à des stimulations douloureuses, relayées par les fibres C, répétées à une fréquence supérieure à 0,33 Hz (Price, Hayes, Ruda, & Dubner, 1978). Ce phénomène est dépendant de trois principaux facteurs, soit les réseaux neuronaux, les mécanismes pré-synaptiques ainsi que les récepteurs post-synaptiques.

Les neurones à large plage dynamique contenus dans la lame V de la corne dorsale de la moelle épinière et, dans une moindre mesure, dans la substance gélatineuse de Rolando (Lame II) (Schouenborg & Dickenson, 1985) ainsi que les fibres C forment le réseau neuronal à l'origine du wind-up et sont influencés par les structures supra spinales, comme le démontre l'augmentation du wind-up dans le cas d'une section complète de la moelle épinière au niveau de l'obex (Gozariu, Bragard, Willer, & Le Bars, 1997) alors que le contrôle inhibiteur diffus, activé par des stimulations nociceptives, résulte une baisse de l'intensité du wind-up (Schouenborg & Dickenson, 1985).

L'un des mécanismes pré-synaptiques mis en cause dans le wind-up est la potentialisation post tétanique, augmentation de la décharge du neurone post-synaptique lorsque des trains de stimulations sont utilisés (Schouenborg, 1984). Les dépolarisations répétées du neurone pré-synaptique, une fibre C, causent une accumulation de calcium au niveau de ses boutons terminaux, qui à son tour cause une augmentation du nombre de vésicules relâchées dans la fente synaptique, plus particulièrement celles contenant la substance P (Duggan, Riley, Mark, MacMillan, & Schaible, 1995).



Cette surcharge de neurotransmetteurs dans la fente synaptique permet l'activation des récepteurs post-synaptiques NK1 et AMPA membranaires, ce qui cause une dépolarisation suffisamment intense pour libérer le canal des récepteurs NMDA de leur blocage par un ion magnésium (Dickenson, Chapman, & Green, 1997). L'activation des récepteurs glutaminergiques NMDA des neurones de projection permet l'entrée massive de calcium dans la cellule, ce qui cause l'activation de la protéine kinase C qui à son tour augmente l'efficacité des récepteur NMDA en empêchant le blocage du canal par l'ion magnésium (L. Chen & Huang, 1992). Ces récepteurs NMDA sont essentiels puisque des antagonistes de ces récepteurs tels que la kétamine bloquent le wind-up (Guirimand, Dupont, Brasseur, Chauvin, & Bouhassira, 2000).

La sommation temporelle de la douleur, une augmentation de l'intensité douloureuse de la seconde douleur à des stimuli nociceptifs répétés, représente l'intégration corticale du wind-up (Arendt-Nielsen, Brennum, Sindrup, & Bak, 1994). En effet, le sujet perçoit une douleur d'intensité croissante bien que l'intensité de la stimulation reste constante La sommation temporelle est donc un phénomène subjectif et peut se produire à partir d'afférences de la peau, des structures musculosquelettiques et des viscères (Arendt-Nielsen, Graven-Nielsen, Svensson, & Jensen, 1997; Arendt-Nielsen & Yarnitsky, 2009). La sommation temporelle serait donc impliquée dans les douleurs rachidiennes.

De plus, le wind-up/sommation temporelle présente des caractéristiques communes avec la sensibilisation centrale. La sensibilisation centrale réfère à une augmentation de l'excitabilité des neurones nociceptifs du système nerveux central suite à une blessure périphérique ou des afférences nociceptives (Woolf, 1983). En effet, il est possible d'observer l'activation des

récepteurs NMDA dans les deux cas et il est possible de causer une sensibilisation centrale par le phénomène de wind-up (Woolf & Thompson, 1991). Cependant, le wind-up n'est pas essentiel à l'établissement de la sensibilisation centrale, ce qui en fait un composant non-obligatoire (Woolf, 1996). Ces observations sont supportés par la durée des effets, les effets du wind-up ne durant que quelques minutes (Li, Simone, & Larson, 1999). Le wind-up constitue donc un moyen d'étudier en partie la sensibilisation centrale.

### Objectifs et hypothèses

Le premier objectif de mes travaux de maîtrise est de déterminer si une manipulation vertébrale thoracique diminue la sommation temporelle d'une douleur thoracique en contrôlant pour les effets non spécifiques et temporels tels que l'habituation et l'effet d'ordre. Notre première hypothèse est que la manipulation produira des effets hypoalgésiques spécifiques à la sommation temporelle de la douleur.

Le second objectif est d'étudier les mécanismes segmentaires de l'effet analgésique de la manipulation vertébrale et le rôle de la force appliquée dans l'obtention de l'hypoalgésie à l'aide d'un robot, celui-ci permettant de contrôler tous les paramètres de la manipulation ainsi que de standardiser l'intervention entre les patients. Notre seconde hypothèse est que les mécanismes hypoalgésiques à l'œuvre impliquent une modulation des neurones de la corne dorsale de la moelle épinière et que plus la force est importante, plus l'effet analgésique sera robuste.

## Chapitre II

The mechanism of back pain relief by spinal manipulation relies on decreased temporal summation of pain

L'article intitulé « The mechanism of back pain relief by spinal manipulation relies on decreased temporal summation of pain » a été rédigé par Christopher Randall, Vincent Gagnon-Normandin, Jessica Tessier, Suzie Bois, Nabi Rustamov, Julie O'Shaughnessy, Martin Descarreaux et Mathieu Piché. L'article a été soumis à Neurosciences le 20 octobre 2016, a été accepté le 2 mars 2017 et était disponible en ligne le 11 mars 2017.

### Contributions des auteurs

Cet article regroupant deux expériences distinctes effectuées sur plusieurs années, deux équipes ont participé été mise à contribution. La collecte, l'analyse des données et une partie des analyses statistiques de la première étude furent effectuées par Jessica Tessier et Mathieu Piché. J'ai effectué les analyses restantes. Martin Descarreaux a agi à titre de chiropraticien pour les manipulations pour cette première expérience. Dans la seconde expérience, Vincent-Gagnon Normandin, Suzie Bois et moi-même avons effectué la collecte des données alors que Julie O'Shaughnessy était la chiropraticienne désignée pour les manipulations. L'analyse des données de ce second projet a été prise en charge par Vincent Gagnon-Normandin, Nabi Rustamov et moi-même. J'ai rédigé l'article sous la supervision du Dr Mathieu Piché.

## **Auteurs**

CHRISTOPHER RANDOLL,<sup>ab</sup> VINCENT GAGNON-NORMANDIN,<sup>ab</sup> JESSICA TESSIER,  
<sup>ab</sup> SUZIE BOIS, <sup>ab</sup> NABI RUSTAMOV, <sup>ab</sup> JULIE O'SHAUGHNESSY, <sup>ad</sup> MARTIN  
DESCARREAUX <sup>c-d</sup> AND MATHIEU PICHE <sup>ab</sup>

## **Affiliations**

<sup>a</sup> Département de Chiropratique, Université du Québec à Trois-Rivières, 3351 boul. des Forges,  
C.P. 500, Trois-Rivières, Québec G9A 5H7, Canada

<sup>b</sup> Groupe de recherche en cognition, Neuroscience, Affect et Comportement (CogNAC),  
Université du Québec à Trois-Rivières, 3351 boul. des Forges, C.P. 500, Trois-Rivières, Québec  
G9A 5H7, Canada

<sup>c</sup> Département des Sciences de l'Activité Physique, Université du Québec à Trois-Rivières, 3351  
boul. des Forges, C.P. 500, Trois-Rivières, Québec G9A 5H7, Canada

<sup>d</sup> Groupe de Recherche sur les Affections Neuromusculosquelettiques (GRAN), Université du  
Québec à Trois-Rivières, 3351 boul. des Forges, C.P. 500, Trois-Rivières, Québec G9A 5H7,  
Canada

## **Auteur pour la correspondance**

Mathieu Piché, DC, PhD

Professeur, Département de Chiropratique

Université du Québec à Trois-Rivières, 3351 boul. des Forges, C.P. 500

## Abstract

The aim of the present study was to determine whether a thoracic spinal manipulation (SM) decreases temporal summation of back pain. The study comprised 2 experiments including 16 and 15 healthy participants, respectively. Each study included 6 sessions during which painful or non-painful electrical stimulations were delivered in three conditions: 1) control 2) light mechanical stimulus (MS) or 3) SM. Electrical stimulation was applied on the thoracic spine (T4), in the area where SM and MS were performed. In Experiment 1, electrical stimulation consisted in a single 1-ms pulse while a single or repeated train of ten 1-ms pulses was used in Experiment 2. SM involved articular cavitation while MS was a calibrated force of 25 N applied manually for 2 seconds. For the single pulse, changes in pain or tactile sensation in the SM or MS sessions compared with the CTL session were not significantly different (all  $p$ 's > 0.05). In contrast, temporal summation of pain was decreased in the SM session compared with the CTL session for both the single and repeated train ( $p$ 's < 0.05), although this decrease did not persist over 5 minutes ( $p$ 's > 0.5). Changes were not significant for the MS sessions (all  $p$ 's > 0.05) and no effect was observed for the tactile sensation (all  $p$ 's > 0.1). These results indicate that SM produces specific inhibitory effects on temporal summation of back pain, consistent with the involvement of a spinal anti-nociceptive mechanism in the relief of clinical pain by SM.

## Introduction

Back pain is highly prevalent leading to significant economical and societal costs [17] and the diagnosis and treatment of chronic back pain remains challenging. However, acute episodes of back pain can be addressed successfully by a number of interventions, including spinal manipulation (SM) [13; 16; 21]. SM consists in a high velocity, low amplitude thrust applied on the spine, which elicits audible release (intra-articular cavitation of facet joints) [12; 14]. Several studies have examined the effects of SM on pain perception [2; 4-6; 8; 19]. Overall, these studies indicate that SM produces hypoalgesic effects on both experimental and clinical pain. However, there is limited evidence to explain the underlying mechanisms of these hypoalgesic effects, which could further support the use of SM for back pain.

One possibility is that SM may act on spinal mechanisms underlying temporal summation of pain and central sensitization, which leads to chronic pain. Accordingly, experimental pain in the form of cutaneous noxious heat applied on a lumbar-innervated region of the lower limb (calf) was not affected by SM, but pain produced by the same stimulus repeated at a frequency that induces temporal summation was significantly decreased following SM [4]. In addition, no effect was observed when SM was applied in the cervical region, suggesting that a segmental (spinal) mechanism is involved in the hypoalgesic effects of SM. In this study, cutaneous noxious heat was applied on the lower limb because temporal summation of pain cannot be assessed in the back with this type of stimulation, as reported earlier [10]. However, considering the relevance of temporal summation in acute and chronic back pain, it is critical to examine whether temporal summation of back pain itself is affected by SM. The present experiment was designed accordingly and takes advantage of electrical stimulation properties to induce temporal summation of pain in the back.

It is challenging to take into account every confounding effect in experiments involving SM, although some significant factors, such as non specific temporal or perceptual effects, can be measured and controlled for. The aim of the present study was to provide evidence of specific hypoalgesic effects of thoracic SM on temporal summation of back pain. Accordingly, the experimental design included control sessions during which non-specific temporal effects could be measured and controlled for. Moreover, a control test stimulus (non-painful electrical stimulation) was used in half of the sessions in order to exclude non-specific perceptual effects of SM. Finally, a light mechanical stimulus was used to determine whether low-threshold mechanoreceptors contribute to SM-induced hypoalgesic effects or whether hypoalgesia is induced specifically when high-threshold mechanoreceptors are activated. Based on the existing literature and results from previous studies [4; 7; 10], we hypothesized that SM would specifically decrease pain evoked by a repeated (temporal summation) but not a single stimulus, while no effect would be observed for tactile sensation.

## Methods

### Ethics approval

All experimental procedures conformed to the standards set by the latest revision of the Declaration of Helsinki and were approved by the Research Ethics Board of “Université du Québec à Trois-Rivières”. All participants gave written informed consent, acknowledging their right to withdraw from the experiment without prejudice and received compensation for their travel expenses, time and commitment. For both experiments, participation consisted in 6 sessions of 90 min., including the determination of pain threshold and the evaluation of pain or

tactile sensation induced by electrical stimulation, in addition to SM or MS in four out of the six sessions (see Figure 1).

### Study participants

Thirty-two healthy volunteers participated in the study, 16 in Experiment 1 (8 women and 8 men; range 23–47 years; mean  $\pm$  SD  $26.33 \pm 5.84$  years) and 16 in Experiment 2, from which one participant dropped out for a final sample of 15 participants (8 women and 7 men; range 21–27 years; mean  $\pm$  SD:  $23.43 \pm 1.79$  years). They were recruited by an advertisement on the campus of “Université du Québec à Trois-Rivières”. Participants were included in the study if they were between 18 and 50 years old and were excluded from the study during the recruitment interview if they had taken any medication within 2 weeks prior to the experiment, if they had a history of acute or chronic pain, acute or chronic illness, or a diagnosed psychiatric disorder.



## Experimental design

This study relied on two experiments including a within-subject design to examine the effects of SM and MS on tactile sensation and pain induced by electrical stimulation (Experiment 1) as well as SM and MS effects on temporal summation of tactile sensation and pain (Experiment 2). These effects were examined within six counter-balanced experimental sessions (see Figure 1).

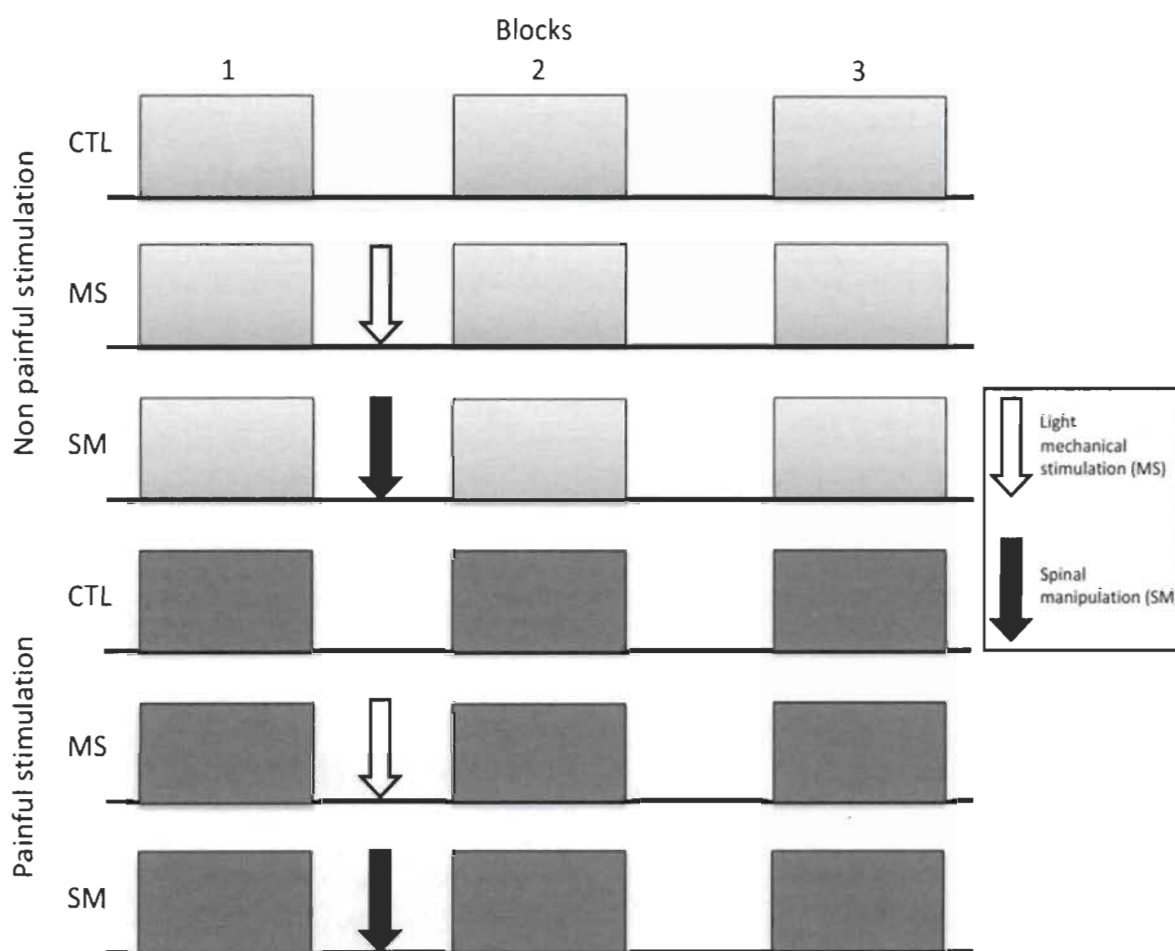


Fig 1. A within-subject design containing six counter-balanced experimental sessions was used to examine how spinal manipulation (SM) and light mechanical stimulation (MS) may modulate tactile sensation and pain induced by electrical stimulation, accounting for non-specific temporal changes measured in a control session (CTL). This paradigm was used in two separate experiments each including these six sessions. In experiment 1, electrical stimulation consisted in 1-ms single-pulse stimuli while in experiment 2, it consisted in single train and repeated train stimuli to induce temporal summation (see Figure 2 for a detailed description and illustration of electrical stimuli).

**Figure 1: Paradigme expérimental de la première expérience.**

## Painful and non-painful electrical stimulation

Transcutaneous electrical stimulation was delivered with an isolated DS7A constant current stimulator (Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, Hertfordshire, UK) triggered by a Grass S88 train generator (Grass Medical Instruments, Quincy, MA, USA) and controlled by computer with a stimulus presentation program (E-Prime2, Psychology Software Tools, Sharpsburg, PA, USA). Degreased skin over the T4 segment of the thoracic spine was stimulated by a pair of custom-made surface electrodes ( $1\text{ cm}^2$ ; 2 cm inter-electrode distance) oriented from left to right over the spinous process of T4. Pain threshold was determined using the staircase method as in our previous studies [15; 20], including 3 series of stimuli of increasing intensity with steps of 1 mA. Pain threshold was defined as the lowest stimulus intensity that evoked pain. The intensity of stimulation was adjusted individually to 60 % of the pain threshold (non-painful stimulation) or to 120 % of the pain threshold (painful stimulation) and was constant for the remaining of the experiment.

The electrical stimulation protocol is illustrated in Figure 2. In Experiment 1, a total of 90 stimuli were delivered as a single 1-ms pulse with a constant inter-stimulus interval of 6 seconds, except for a short pause to perform SM or MS when required. In Experiment 2, stimuli consisted in a train of ten 1-ms pulses delivered at 333 Hz applied as a single or repeated train. The repeated train consisted in five of these trains with an interval of 500 ms. The stimulation alternated between single and repeated trains with an interval of 10 s, except for a short pause to perform SM or MS when required. A total of 15 single train and 15 repeated trains were delivered.

Repeated noxious stimulation is well-known to produce wind-up in spinal neurons and temporal summation of pain [22]. Thus, the stimulus train used in Experiment 2 was purposefully used to produce temporal summation of pain. In addition, the same stimulus was used successfully to produce robust temporal summation of spinal nociceptive activity and pain when repeated (train repetition) with an interval 500 ms [18].

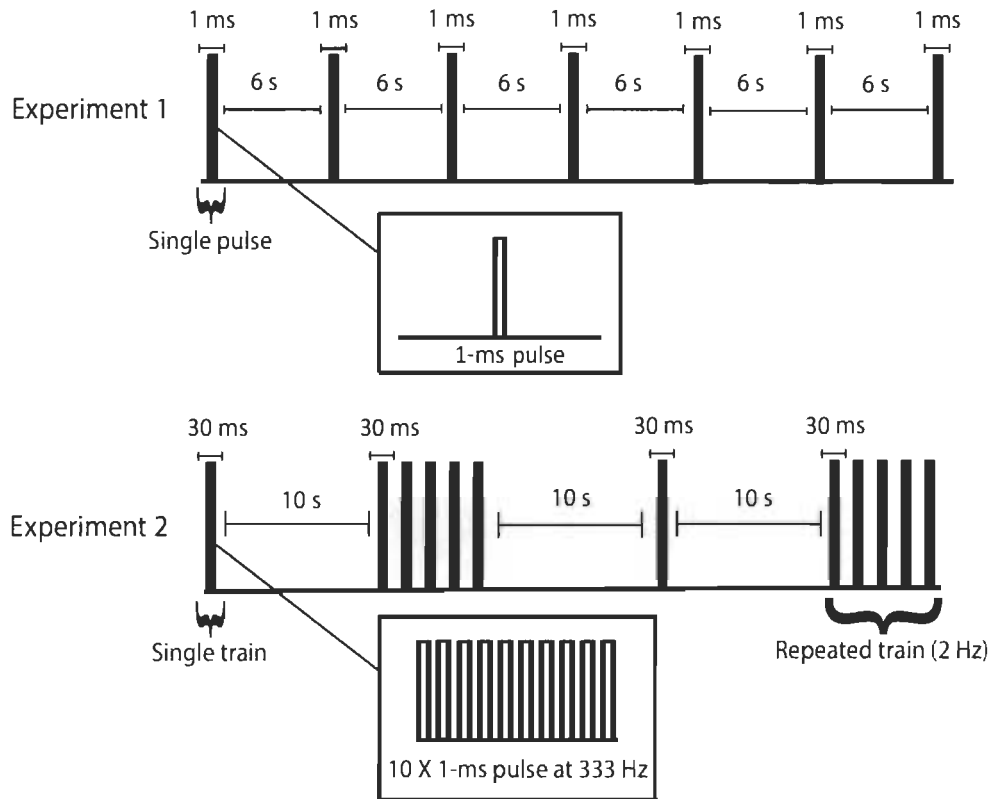


Fig 2. In Experiment 1, electrical stimulation was applied as a single 1-ms pulse with a constant inter-stimulus interval of 6 seconds and included 90 stimuli distributed equally in 3 blocks. In experiment 2, electrical stimuli consisted in a train of ten 1-ms pulses delivered at 333 Hz applied as a single or repeated train. The repeated train consisted in five of these trains with an interval of 500 ms (2 Hz). The stimulation regularly alternated between single and repeated trains with an interval of 10 s, for a total of 15 single and 15 repeated trains distributed equally in 3 blocks.

**Figure 2: Protocole de stimulations électriques de la première expérience.**

## Spinal manipulation and light mechanical stimulation

Spinal manipulation was performed by licenced chiropractors and consisted in a short-duration, high-velocity thrust applied on the spine to generate audible release (cavitation). The spine was manipulated using a bilateral hypothenar contact over transverse processes of the T4 vertebra, after which the chiropractor rapidly applied a posterior to anterior force to the spinal segment. This type of manipulation typically lasts less than 200 ms and involves a force of approximately 500 Newtons [11; 24]. MS consisted in a calibrated force of 25 N applied for 2 seconds on the same region with a contact over the spinous process, using a hand-held dynamometer (Hoggan scientific LLC, model Micro FET2, Salt Lake City, UT, USA).

## Subjective ratings

A numerical rating scale was used for the evaluation of the tactile sensation or pain caused by electrical stimulation. Participants were instructed to rate tactile sensation or pain where 0 indicated no sensation or no pain and 100 for pain threshold or the worst pain imaginable for the tactile and pain rating scales, respectively. Employing these scales, participants were asked to rate electrical stimulation after each block of 30 stimuli in Experiment 1 and after each single or repeated train in Experiment 2. For the ratings of repeated trains, participants were instructed to rate the strongest sensation felt during the stimulation.

## Statistical analyses

All results are expressed as mean  $\pm$  SEM unless specified. The data were analyzed by Statistica v10.0 (Statsoft Inc., Tulsa, OK, USA) with significance thresholds set to  $p \leq 0.05$  (2-tailed). Changes in subjective ratings were compared between blocks of stimuli (3) and between

sessions (3) for each type of stimulation (single pulse, single train and repeated train) with two-way repeated-measures ANOVA, for both tactile sensation and pain, separately. Bonferroni-corrected planned contrasts were used to test a priori hypotheses and decompose significant effects. Effect sizes are reported based on partial eta-squared ( $\eta_p^2$ ).

## Results

### Experiment 1: single pulse

For the single pulse, pain was significantly different between conditions across blocks ( $F_{4,60} = 2.7$ ;  $p = 0.04$ ;  $\eta_p^2 = 0.15$ ; see Figure 3). However, Bonferroni-corrected planned contrasts revealed that changes in pain during block 2 or 3 compared with block 1 in the SM or MS sessions in comparison to the CTL session were not significantly different (all  $p$ 's > 0.1). For the non-painful stimulus, tactile sensation was not significantly different between conditions across blocks ( $F_{4,60} = 0.9$ ;  $p = 0.5$ ;  $\eta_p^2 = 0.06$ ; see Table 1).

### Tableau I : Évaluations des stimulations non douloureuses sensation tactile de la première expérience

**Table 1.** Ratings of non-painful stimuli: tactile sensation

Session block	Control			Light mechanical stimulus			Spinal manipulation		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Single pulse	48.4 ± 4.5	45.6 ± 5.1	39.1 ± 5.4	53.6 ± 5.6	48.4 ± 5.4	48.8 ± 5.2	48.9 ± 5.3	42.2 ± 5.2	40.7 ± 5.6
Single train	14.8 ± 2.3	14.5 ± 2.6	11.15 ± 2.4	18.4 ± 2.3	14.4 ± 1.8	12.3 ± 2	16.6 ± 1.6	11.7 ± 1.8	11.6 ± 2.4
Repeated train	25.7 ± 3.8	24.6 ± 4.6	21.1 ± 3.7	34.0 ± 3.3	30.3 ± 3.5	28.2 ± 3.6	26.5 ± 2.3	24.0 ± 3.9	21.6 ± 3.6

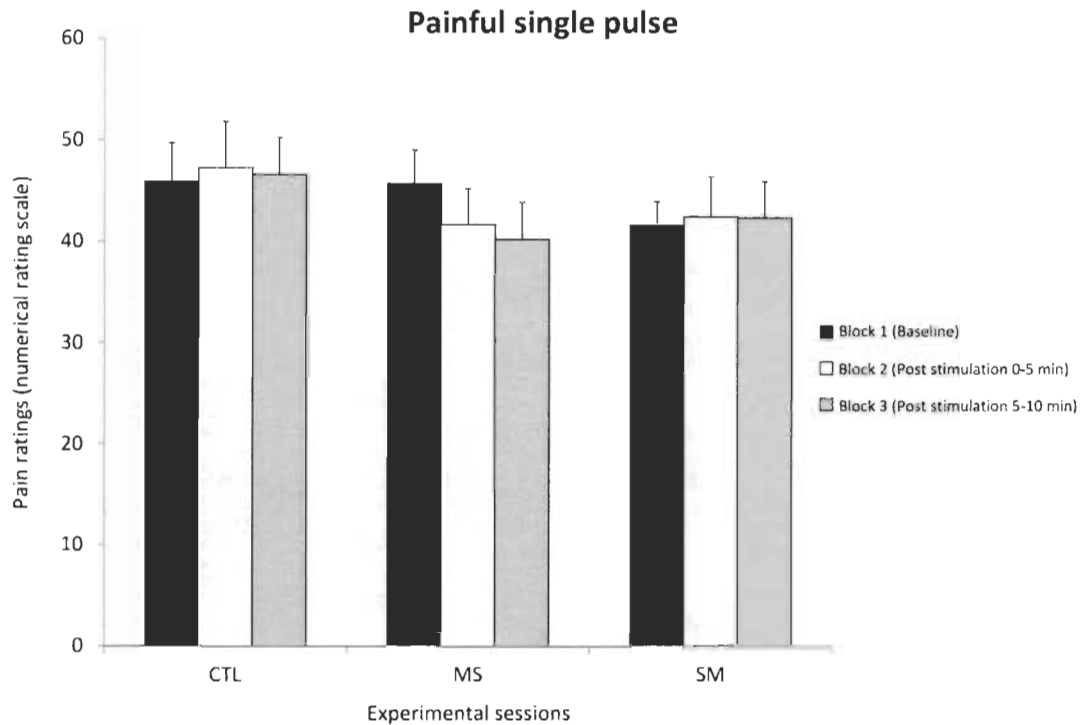


Fig 3. Pain ratings for the single-pulse stimulation. Ratings are reported for the three sessions that included painful single-pulse stimuli (mean  $\pm$  SEM). Bonferroni-corrected planned contrasts revealed that changes in pain ratings during block 2 or 3 (post- 15 stimulation) relative to block 1 (baseline) in the SM or MS sessions compared with the CTL session were not significantly different.

### Figure 3 : Évaluations de douleurs pour l'impulsion simple

Experiment 2: single train, repeated trains and temporal summation

For the single train, pain was significantly different between conditions across blocks ( $F_{4,56} = 2.9$ ;  $p = 0.03$ ;  $\eta_p^2 = 0.17$ ; see Figure 4). Bonferroni-corrected planned contrasts revealed that pain was decreased by SM compared with the control session during block 2 compared with block 1 ( $p < 0.01$ ). However, this effect did not persist over time (block 3 vs block 1;  $p = 0.5$ ). In contrast, temporal summation of pain was not significantly attenuated by MS compared with the control session during block 2 ( $p = 0.06$ ) or block 3 ( $p = 0.6$ ) compared with block 1. For the non-painful train, tactile sensation was not significantly different between conditions across blocks ( $F_{4,56} = 0.9$ ;  $p = 0.5$ ;  $\eta_p^2 = 0.06$ ; see Table 1).

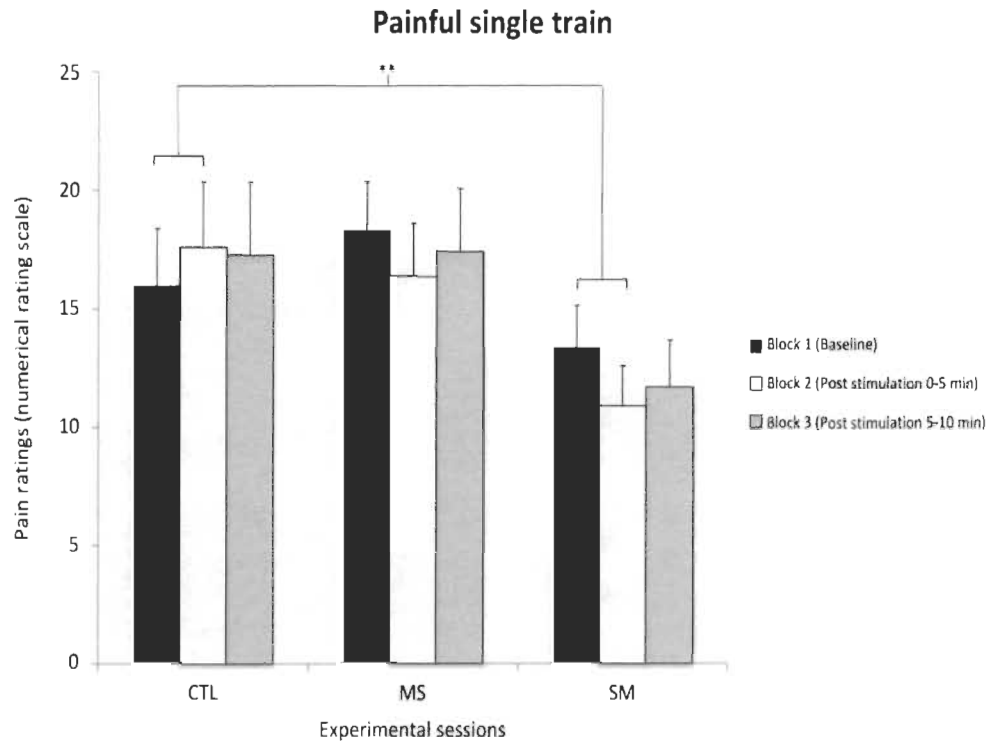


Fig 4. Pain ratings for the single train stimulation. Ratings are reported for the three sessions that included painful single-train stimuli (mean  $\pm$  SEM). Bonferroni-corrected planned contrasts revealed that pain was decreased by SM compared with the control session during block 2 relative to block 1 ( $p < 0.01$ ). However, this effect did not persist over time (block 3 vs block 1:  $p = 0.5$ ). \*\* $p < 0.01$ .

#### Figure 4 : Évaluations de douleur pour les stimulations train simple

The effect of stimulus repetition was examined in the baseline condition of each session to confirm that temporal summation of pain could be evoked effectively, by comparing single and repeated trains. Pain was stronger during the repeated train compared with the single train (main effect:  $F_{1,14} = 38.7$ ;  $p < 0.001$ ;  $\eta_p^2 = 0.73$ ) and the effect was not significantly different across sessions (interaction:  $F_{2,28} = 0.3$ ;  $p = 0.72$ ;  $\eta_p^2 = 0.02$ ). This indicates that temporal summation was evoked effectively and that it was comparable between sessions at baseline, allowing the assessment of inhibitory effects of SM.

Changes in temporal summation between sessions across blocks were then examined. Pain evoked by the repeated train was marginally different between sessions across blocks ( $F_{4,56}$

= 2.1;  $p = 0.086$ ;  $\eta_p^2 = 0.13$ ; see Figure 5). Bonferroni-corrected planned contrasts revealed that temporal summation of pain was attenuated by SM compared with the control session during block 2 compared with block 1 ( $p = 0.036$ ). However, this effect did not persist over time (block 3 vs block 1;  $p = 0.6$ ). In contrast, temporal summation of pain was not significantly attenuated by MS compared with the control session during block 2 ( $p = 0.18$ ) or block 3 ( $p = 0.6$ ) compared with block 1. Tactile sensation evoked by the non-painful repeated train stimulation was not significantly different between sessions across blocks ( $F_{4,56} = 1.6$ ;  $p = 0.2$ ;  $\eta_p^2 = 0.10$ ; see Table 1).

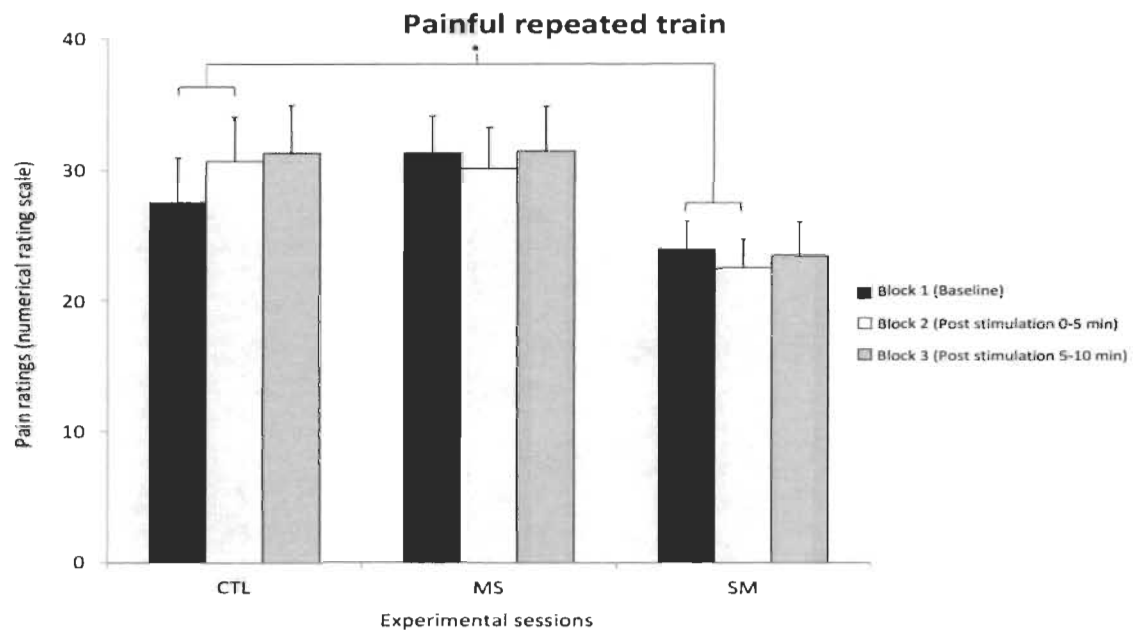


Fig 5. Pain ratings for repeated train stimulation. Ratings are reported for the three sessions that included painful repeated-train stimuli (mean  $\pm$  SEM). Bonferroni-corrected planned contrasts revealed that temporal summation of pain was attenuated by SM compared with the control session during block 2 relative to block 1 ( $p = 0.036$ ). However, this effect did not persist over time (block 3 vs block 1:  $p = 0.6$ ). \* $p < 0.05$ .

**Figure 5 : Évaluations de douleur pour les stimulations trains répétés**



## Discussion

This is the first study that provides evidence for SM-induced inhibition of temporal summation of back pain. Moreover, the study shows that SM does not change pain induced by a single electrical pulse or tactile sensation induced by a single or a repeated electrical stimulus. In addition, a light mechanical stimulus could not elicit significant hypoalgesic effects, in contrast to SM. These findings are consistent with a specific effect of SM on temporal summation of back pain and a lack of effect on processes related to sensory transmission of tactile information. This extends results from previous studies showing that the relief of back pain by SM may partly rely on spinal hypoalgesic or anti-nociceptive processes [4; 10].

### Perceptual changes induced by spinal manipulation

Previous studies investigating the modulation of experimental pain by SM used various stimulation modalities, including electrical, thermal and mechanical stimulations (as reviewed in [8; 19]). Electrical stimulation is not a natural stimulus and does not activate sensory receptors or fibers selectively. However, it was chosen over other modalities in the present study because it allows for a direct comparison of painful and non-painful stimuli within the same modality and more importantly, it is effective to evoke temporal summation of pain when the electrical pulse is repeated, as shown in Experiment 2. Using the same experimental design with different stimulation parameters, results from the present study indicate that SM modulates pain evoked by a repeated pulse (train) or a repeated train (as in Experiment 2) but not by a single pulse (as in Experiment 1). This suggests that SM may have stronger or more specific effects on wind-up, the spinal mechanism underlying temporal summation of pain, rather than an effect on transmission of nociceptive information from the spinal cord to the brain. This is consistent with

previous studies using thermal stimulation that showed no specific effect of SM on pain evoked by A- $\delta$  fiber activation but a specific decrease of temporal summation of pain when the heat pulse was repeated, which is associated with C-fibre activation [4; 10].

In the current literature on SM-induced hypoalgesia, the only study using electrical stimulation to evoke pain was conducted by Terrett and Vernon [23]. Consistent with results from our second experiment, they observed a significant increase of pain tolerance after SM. In their study, processes underlying temporal summation of pain were likely involved since the electrical stimulation consisted in a high frequency stimulation (60 Hz) applied for several seconds. Together with the present findings, these results suggest that the non-specific or weaker effects of SM on nociceptive transmission, compared with those on temporal summation of pain, may explain the lack of effect in Experiment 1 and some of the discrepancies between studies using stimuli that do not evoke temporal summation. Indeed, previous studies on SM hypoalgesia using different stimulus modalities to produce pain yielded conflicting results. For instance, in 19 of the 27 studies using mechanical stimuli that were included in a systematic review [19], the authors observed an increase of the pressure pain threshold, i.e. the minimal amount of pressure required to induce a change in sensation from pressure to pain. As for thermal pain thresholds, three studies reported a significant threshold increase (hypoalgesia) [3; 4; 7] whereas one study reported no significant effect [9]. Collectively, combining all stimulus modalities together, these studies and the present one generally supports favourable effects of SM on pain perception, although effects are sometimes small and not always reproducible. In contrast, a series of studies assessing temporal summation of pain all yielded positive results [2; 4; 7; 10], consistent with findings from Experiment 2, as discussed below.

## Neurophysiological mechanisms of hypoalgesia induced by spinal manipulation

Three types of mechanisms may contribute to the hypoalgesic effects of SM. Firstly, segmental (spinal) processes may decrease pain perception through inhibition of dorsal horn neurons' activity. Secondly, descending pathways originating in various brain structures, including the brainstem, may be activated by SM to modulate spinal neurons' activity. Thirdly, non-specific cerebral processes that modulate pain perception without a spinal involvement could decrease nociceptive activity and pain perception. The first two mechanisms can be partly teased apart by applying pain stimuli in different body regions, including areas innervated by the same spinal levels as the manipulated vertebral segments (ex: L4-L5 manipulation with pain stimuli in the low back or corresponding leg dermatomes) and areas remote from the spinal manipulation segments that are not innervated by the same spinal levels (ex: L4-L5 manipulation with pain stimuli on the forearm). As summarized in a previous systematic review, a majority but not all studies included in the review reported a segmental hypoalgesic effect of SM or a hypoalgesic effect in a remote site [19]. This argues for a segmental mechanism with a contribution from supraspinal pathways. However, the potential contribution of non-specific processes including expectations, which may decrease pain in any region of the body, cannot be ruled out [1]. To our knowledge, only two studies specifically examined this issue [2; 5]. Results from these studies indicate that SM has greater effects than expectations of hypoalgesia, supporting a specific effect of SM on pain perception. Nevertheless, the contribution of segmental or descending pain modulatory pathways to these effects remains to be clarified.

Another approach to distinguish spinal from supraspinal mechanisms is to examine specific pain regulation mechanisms. Temporal summation of pain is a commonly studied perceptual phenomenon that relies, at least in part, on a spinal mechanism [22]. Temporal

summation of pain represents a progressively increasing pain perception evoked by a repeated stimulus of constant intensity. It is the perceptual correlate of and occurs due to wind-up in spinal dorsal horn neurons, which response increases with the summation of peripheral inputs [22]. Temporal summation of pain terminates after stimulus application. However, it is a clinically relevant form of pain amplification because it shares some mechanisms with pathological pain processes such as central sensitization. Therefore, it constitutes an interesting experimental model to study the spinal mechanisms of SM hypoalgesia. In the present study, temporal summation of pain was induced by a repeated electrical stimulus applied in the same area as the spinal manipulation. SM decreased temporal summation of pain compared with the control session, in which a trend towards a progressively increasing pain was observed. This is coherent with previous studies in which temporal summation was examined with cutaneous heat applied on the skin of the limbs [2; 4; 7; 10], but not in the back. Therefore, the present results extend and strengthen these findings providing more direct evidence showing that temporal summation of back pain is decreased by SM.

In order to examine the potential contribution of low-threshold mechanoreceptors to SM-induced hypoalgesia, we included sessions during which a light mechanical stimulus was applied instead of SM. Results indicate that MS did not significantly decrease pain compared with the control session, suggesting that SM-induced hypoalgesia results, at least in part, from deep high-threshold mechanoreceptors' activation. However, the trend for MS was somewhat similar to SM and results should be interpreted with caution. Indeed, the MS was used as a control stimulus and more clinically relevant stimulation such as mobilization could be more effective and produce effects similar to those evoked by SM. Therefore, the present results do

not exclude the possibility that mobilization, using higher levels of forces, is also effective to decrease temporal summation of pain.

#### Limitations and future directions

In the present study, SM was effective to decrease temporal summation of back pain. However, effects were transient and electrical pain inhibition may not translate into clinical back pain decrease. Moreover, although temporal summation of pain likely relies on wind-up in spinal projecting neurons, an objective measure of spinal nociceptive transmission is needed to confirm that the observed effects depend on a spinal mechanism. This could be measured with the spinal nociceptive flexion reflex, as an index of spinal nociception. In addition, future studies should determine if the present anti-nociceptive effects apply to central sensitization, which is relevant to clinical states such as acute and chronic back pain. Whether spinal manipulative therapy may prevent or reverse central sensitization through decreasing spinal mechanisms also remains to be determined.

#### Conclusion

The present study provides evidence for a transient but specific inhibition of temporal summation of back pain by SM. Future studies should explore the long term effects of spinal manipulative therapy on temporal summation of pain and central sensitization and whether inhibition of these processes translates into clinical effectiveness in the management of back pain.

## Acknowledgments

This project was funded by the “Chaire de Recherche en Chiropratique” and the Natural Science and Engineering Research Council (NSERC) of Canada. The contribution of Mathieu Piché was supported by the UQTR research chair in pain neurophysiology and the “Fonds de Recherche du Québec en Santé”. Nabi Rustamov was supported by the “Normand-Danis postdoctoral fellowship from Fondation de Recherche en Chiropratique du Québec”. Vincent Gagnon-Normandin and Christopher Randoll were supported by « Fondation de Recherche en Chiropratique du Québec » and « Institut de recherche en santé du Canada ».

## Conflict of interest

The authors have no conflict of interest in relation to this work.

## List of abbreviations

CTL: control; MS: mechanical stimulus; SM: spinal manipulation; SMT, spinal manipulative therapy; T4: 4<sup>th</sup> thoracic vertebra

## Références

- [1] Bialosky JE, Bishop MD, Price DD, Robinson ME, George SZ. The mechanisms of manual therapy in the treatment of musculoskeletal pain: a comprehensive model. *Manual therapy* 2009;14(5):531-538.
- [2] Bialosky JE, Bishop MD, Robinson ME, Barabas JA, George SZ. The influence of expectation on spinal manipulation induced hypoalgesia: an experimental study in normal subjects. *BMC musculoskeletal disorders* 2008;9:19.
- [3] Bialosky JE, Bishop MD, Robinson ME, George SZ. The relationship of the audible pop to hypoalgesia associated with high-velocity, low-amplitude thrust manipulation: a secondary analysis of an experimental study in pain-free participants. *Journal of manipulative and physiological therapeutics* 2010;33(2):117-124.
- [4] Bialosky JE, Bishop MD, Robinson ME, Zeppieri G, Jr., George SZ. Spinal manipulative therapy has an immediate effect on thermal pain sensitivity in people with low back pain: a randomized controlled trial. *Phys Ther* 2009;89(12):1292-1303.
- [5] Bialosky JE, George SZ, Horn ME, Price DD, Staud R, Robinson ME. Spinal manipulative therapy-specific changes in pain sensitivity in individuals with low back pain (NCT01168999). *J Pain* 2014;15(2):136-148.
- [6] Bialosky JE, Simon CB, Bishop MD, George SZ. Basis for spinal manipulative therapy: a physical therapist perspective. *Journal of electromyography and kinesiology : official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology* 2012;22(5):643-647.

- [7] Bishop MD, Beneciuk JM, George SZ. Immediate reduction in temporal sensory summation after thoracic spinal manipulation. *Spine J* 2011;11(5):440-446.
- [8] Coronado RA, Gay CW, Bialosky JE, Carnaby GD, Bishop MD, George SZ. Changes in pain sensitivity following spinal manipulation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of electromyography and kinesiology : official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology* 2012;22(5):752-767.
- [9] Fernandez-Carnero J, Fernandez-de-las-Penas C, Cleland JA. Immediate hypoalgesic and motor effects after a single cervical spine manipulation in subjects with lateral epicondylalgia. *J Manipulative Physiol Ther* 2008;31(9):675-681.
- [10] George SZ, Bishop MD, Bialosky JE, Zeppieri G, Jr., Robinson ME. Immediate effects of spinal manipulation on thermal pain sensitivity: an experimental study. *BMC Musculoskelet Disord* 2006;7:68.
- [11] Herzog W. The mechanics of spinal manipulation. *Clinical biomechanics of spinal manipulation*. New York: Churchill Livingstone, 2000. pp. 92-190.
- [12] Herzog W. The biomechanics of spinal manipulation. *J Bodyw Mov Ther* 2010;14(3):280-286.
- [13] Hooten WM, Cohen SP. Evaluation and Treatment of Low Back Pain: A Clinically Focused Review for Primary Care Specialists. *Mayo Clin Proc* 2015;90(12):1699-1718.
- [14] Kawchuk GN, Fryer J, Jaremko JL, Zeng H, Rowe L, Thompson R. Real-time visualization of joint cavitation. *PLoS One* 2015;10(4):e0119470.



- [15] Ladouceur A, Tessier J, Provencher B, Rainville P, Piche M. Top-down attentional modulation of analgesia induced by heterotopic noxious counterstimulation. *Pain* 2012;153(8):1755-1762.
- [16] Lin CW, Haas M, Maher CG, Machado LA, van Tulder MW. Cost-effectiveness of guideline-endorsed treatments for low back pain: a systematic review. *Eur Spine J* 2011;20(7):1024-1038.
- [17] Manchikanti L, Singh V, Datta S, Cohen SP, Hirsch JA, American Society of Interventional Pain P. Comprehensive review of epidemiology, scope, and impact of spinal pain. *Pain Physician* 2009;12(4):E35-70.
- [18] Marouf R, Piche M, Rainville P. Is temporal summation of pain and spinal nociception altered during normal aging? *Pain* 2015;156(10):1945-1953.
- [19] Millan M, Leboeuf-Yde C, Budgell B, Amorim MA. The effect of spinal manipulative therapy on experimentally induced pain: a systematic literature review. *Chiropractic & manual therapies* 2012;20(1):26.
- [20] Piche M, Bouin M, Arsenault M, Poitras P, Rainville P. Decreased pain inhibition in irritable bowel syndrome depends on altered descending modulation and higher-order brain processes. *Neuroscience* 2011;195:166-175.
- [21] Pillastrini P, Gardenghi I, Bonetti F, Capra F, Guccione A, Mugnai R, Violante FS. An updated overview of clinical guidelines for chronic low back pain management in primary care. *Joint Bone Spine* 2012;79(2):176-185.

- [22] Price DD, Hayes RL, Ruda M, Dubner R. Neural representation of cutaneous aftersensations by spinothalamic tract neurons. *Fed Proc* 1978;37(9):2237-2239.
- [23] Terrett AC, Vernon H. Manipulation and pain tolerance. A controlled study of the effect of spinal manipulation on paraspinal cutaneous pain tolerance levels. *Am J Phys Med* 1984;63(5):217-225.
- [24] Triano JJ, Giuliano D, Kanga I, Starmer D, Brazeau J, Screatton CE, Semple C. Consistency and malleability of manipulation performance in experienced clinicians: a pre-post experimental design. *J Manipulative Physiol Ther* 2015;38(6):407-415.

### Chapitre III

Temporal summation of the spinal nociceptive flexion reflex is not attenuated by mechanically-assisted spinal manipulation.

L'article intitulé « Temporal summation of the spinal nociceptive flexion reflex is not attenuated by mechanically-assisted spinal manipulation. » a été rédigé par Christopher Randoll, Vincent Gagnon-Normandin, Jean-Christophe Ménard, Ariane Lamoureux, Florence Vielhaber, Martin Descarreaux et Mathieu Piché. L'article est en révision par le directeur.

#### Contributions des auteurs

Tous les étudiants ont participé à la collecte de données alors que j'ai, tout comme mes directeurs, contribué à tous les aspects de la recherche. J'ai rédigé l'article sous la supervision des Drs Piché et Descarreaux.

## **Auteurs**

**Christopher Randoll<sup>1-2</sup>, Vincent Gagnon Normandin<sup>1-2</sup>, Jean-Christophe Ménard<sup>1-2</sup>,  
Ariane Lamoureux<sup>1-2</sup>, Florence Vielhaber<sup>1-2</sup>, Martin Descarreaux<sup>3-4</sup> and Mathieu Piché<sup>1-2\*</sup>**

## **Affiliations**

<sup>1</sup>Department of Chiropractic, Université du Québec à Trois-Rivières, 3351 Boul. Des Forges, C.P. 500, Trois- Rivières, QC, Canada, G9A 5H7.

<sup>2</sup>CogNAC Research Group, Université du Québec à Trois-Rivières, 3351 Boul. Des Forges, C.P. 500, Trois-Rivières, QC, Canada, G9A 5H7.

<sup>3</sup>Department of Kinesiology, Université du Québec à Trois-Rivières, 3351 Boul. Des Forges, C.P. 500, Trois-Rivières, QC, Canada, G9A 5H7.

<sup>4</sup>GRAN Research Group, Université du Québec à Trois-Rivières, 3351 Boul. Des Forges, C.P. 500, Trois-Rivières, QC, Canada, G9A 5H7.

## **Auteur pour la correspondance**

Mathieu Piché, DC, PhD

Department of Chiropractic

Université du Québec à Trois-Rivières

3351 boul. des Forges, C.P. 500

Trois-Rivières, Québec, Canada G9A 5H7

Ph.: 819-376-5011 Ext. 3998    E-mail: mathieu.piche@uqtr.ca

## Abstract

This experiment investigated the effects of spinal manipulation biomechanical parameters on hypoalgesic mechanisms of this therapy. 32 healthy participants, divided in a 75N and a 250N groups, received a mechanically assisted spinal manipulation (MASM) on lumbar spine while receiving electrical stimuli involving temporal summation. Pain, tactile sensation, nociceptive flexion reflex (RIII) and neuromuscular responses to MASM were recorded. Neuromuscular responses were significantly greater at all time ( $p$ 's  $<0.001$ ) in the 250N group compared to the 75N group, which presented no changes. Single trains pain was significantly decreased immediately after MASM for the 75N group and at seventh to the tenth minute after MASM for the 250N group (all  $p$ 's  $<0.05$ ). Repeated train pain, tactile sensation and RIII for both group were unaffected by MASM (all  $p$ 's  $>0.05$ ) This experiment could not replicate the segmental hypoalgesia secondary to vertebral manipulation while RIII is unaffected by MASM in healthy participants.

## Introduction

Spinal pain, particularly low back pain, is considered one of the most important and common chronic disease (Manchikanti et al., 2009). Low back pain is a leading cause of the disability in high income occidental like United States where low back pain is the third cause of disability-adjusted life-years after ischemic heart disease and lung cancer (Disease, Injury, & Prevalence, 2017; Hurwitz, Randhawa, Yu, Cote, & Haldeman, 2018; Mokdad et al., 2018). Non-specific low back pain, also called mechanical low back pain, accounts for the majority cases of low back pain (Hooten & Cohen, 2015; Hoy et al., 2010; M. W. van Tulder et al., 1997). Several interventions are used to manage non-specific low back pain and recent guidelines recommend conservative treatments as first-line treatment (Qaseem et al., 2017; Shekelle et al., 2017).

Spinal manipulation is a conservative therapy that was shown to be effective in the management of low back pain (M. van Tulder et al., 2006; Wong et al., 2016). A meta-analysis and a systematic review on the effects of spinal manipulation on pain perception reported hypoalgesia on both clinical and experimental pain (Coronado et al., 2012; Millan et al., 2012). One hypothesis for the reported hypoalgesia is the modulation of spinal mechanisms underlying temporal summation, which is involved in central sensitization and in the development and maintenance of chronic pain (Bialosky et al., 2014). Accordingly, a recent study showed that temporal summation of experimental back pain is attenuated by spinal manipulation (Randoll et al., 2017). Previous studies also showed that temporal summation of pain in dermatomes related to the segments on which spinal manipulation is applied can be decreased (Bialosky et al., 2009; Bialosky et al., 2014; George et al., 2006). However, although temporal summation is a spinal mechanism, the neural substrate of the reported effects is not clear and objective measures of

temporal summation are needed in addition to subjective pain reports as pain may be influenced by supraspinal mechanisms independent of the dorsal horn neurons.

A common way to evaluate spinal processes underlying pain is the use of the nociceptive flexion reflex (NFR), a polysynaptic reflex occurring in the spinal cord (Sandrini et al., 2005). This reflex present both a strong correlation between his threshold and the threshold of pain (Willer, 1977) and temporal summation of this reflex can be obtained in musculoskeletal structures with a similar protocol to the one use to evoke temporal summation of pain (Arendt-Nielsen et al., 1994). This reflex is often use to assess pharmacological and non-pharmacological analgesic effects such as those of spinal manipulative manual therapy (Sandrini et al., 2005).

On a related topic, studies have been conducted to examine the relationship between mechanical parameters of spinal manipulation and segmental neuromuscular responses using a computer controlled apparatus (Colloca et al., 2006; Nougrou et al., 2013; Nougrou et al., 2014; Page et al., 2014; Reed et al., 2013). The advantage of these devices is the reproducibility of the mechanical stimulation compared with a manual spinal manipulation. The disadvantage is that it is less ecological compared with spinal manipulation applied by a manual therapist as no human contact occurs, which may influence the perception of the participant. Nevertheless, finding from studies using this device indicate that neuromuscular responses induced by spinal manipulation are proportional to the force application. However, how these mechanical parameters of spinal manipulation can affect the amplitude of pain modulation has been investigated in only few studies (Krouwel et al., 2010; Reed et al., 2014) and is still unclear.

The objective of the present study was to investigate the mechanisms underlying the hypoalgesic effects of spinal manipulation using a controlled mechanical force and the nociceptive flexion reflex (NFR), as an index of spinal nociceptive transmission. We hypothesized that spinal manipulation applied as a controlled mechanical force would attenuate temporal summation of the nociceptive flexion reflex, reflecting a spinal mechanism of hypoalgesic effects of spinal manipulation.

## Methods

### Ethics approval

All experimental procedures were approved by the Research Ethics Board of “Université du Québec à Trois-Rivières” and conformed to the revised version of the Declaration of Helsinki. All participants were informed of the experimental procedures, signed the informed consent and acknowledged their right to withdraw from the experiment at any time of the study without prejudice. After completing the study, participants received compensation for their travel, time and commitment to the study. Participants underwent a session of 90 minutes, including NFR threshold determination and assessment NFR and pain modulation by the mechanically-assisted spinal manipulation (MASM).

### Study participants

Participants were recruited by advertisement on the campus of “Université du Québec à Trois-Rivières”. Thirty-two healthy volunteers were recruited in the study (21 women and 11 men; range 18–33 y.o.; mean  $\pm$  SD:  $23.7 \pm 3.5$  y.o.) and were randomly distributed into two groups with a 1/1 ratio. Participants were included in the study if they were between 18 and 50 y.o. and were excluded if they had taken any medication within 2 weeks prior to the experiment, if



they had a history of acute or chronic pain, acute or chronic illness, osteoarthritis of the spine, had a diagnosed psychiatric disorder or a history of pathology/surgery of the spine.

### Experimental design

This study relies on a mixed design to compare temporal summation of NFR and pain over time between two groups receiving a MASM of 75 N (control) or 250 N. Thirty blocks of stimuli, comprising a single train and a repeated train, were delivered with an inter-stimulus interval of one minute, fifteen in each condition (non-painful and painful shocks; see Figure 1). For each condition, the first five stimuli of each condition served as baseline prior to MASM. The following ten stimuli were used to evaluate the effects of MASM on temporal summation of NFR and pain over time. The painful and non-painful conditions were counterbalanced comparably in both groups.

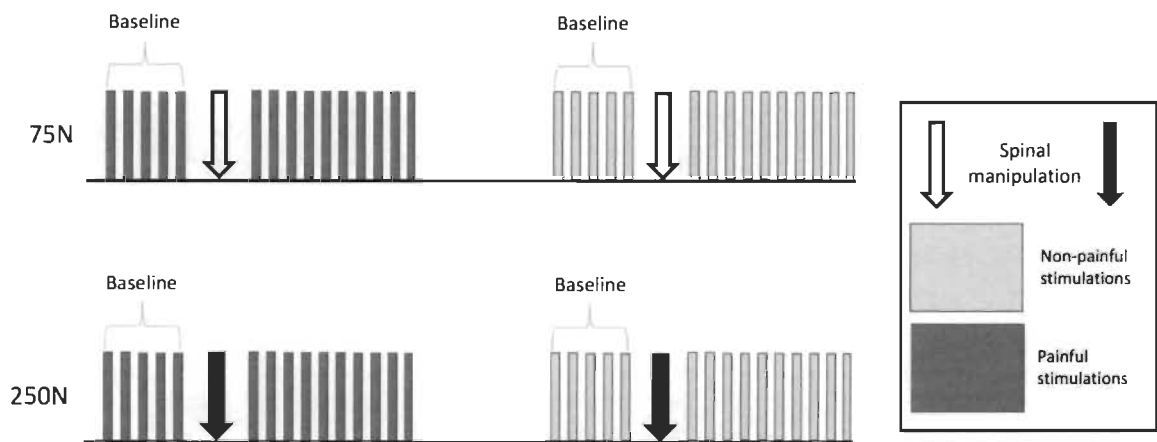


Fig 1 Experimental paradigm. Each subject underwent 30 measurement times at one-minute interval divided into 2 conditions: painful and non-painful stimuli. Painful and non-painful stimulation are counterbalanced in each group. I.

### Figure 6: Paradigme expérimental de la seconde expérience

## Painful and non-painful electrical stimulation

Transcutaneous electrical stimulation was administered using a DS7A constant current stimulator (Digitimer Ltd., Welwyn Garden City, Hertfordshire, UK) controlled by a sequencer integrated into the data acquisition system (Spike 2, Cambridge Electronic Design, Cambridge, England). The degreased skin over the right sural nerve was stimulated just behind the lateral malleolus using a pair of custom-made surfaces electrodes ( $1\text{ cm}^2$ ; 2 cm inter-electrode distance), with the anode placed distally and the cathode, proximally, to evoke orthodromic stimulation. NFR threshold was determined individually using a staircase method comprising three series of stimuli of increasing and decreasing intensity with steps of 1mA [25, 26]. To ensure a constant NFR throughout the experiment, stimulation intensity was adjusted to 120% of the NFR threshold for the painful condition. For the non-painful condition, intensity was adjusted to 60% of the NFR threshold, which evoked no NFR and no pain but a light to moderate tactile sensation.

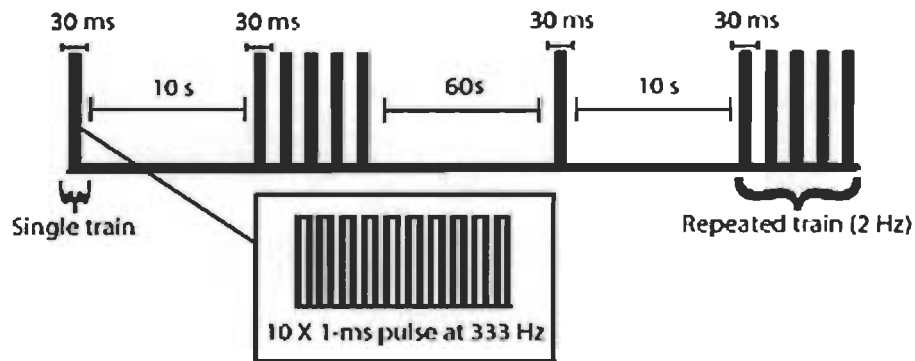


Fig 2 Stimulation protocol. Electrical stimulation consisted in a train of ten 1 ms pulses delivered at 333 Hz applied as a single or repeated train. The repeated train consisted in five of these trains with an interval of 500 ms (2 Hz). The stimulation regularly alternated between single and repeated trains with an interval of 10s every minute, for a total of 30 single and 30 repeated trains distributed equally between painful and non-painful stimulation.

**Figure 7: Paradigme de stimulations de la seconde expérience**

The electrical stimulation protocol is shown in Figure 2. All stimuli were trains of 10 1-ms pulses at 333 Hz. Trains were presented as single (30 ms) or repeated (five trains of 10 1-ms pulses at 333 Hz with a train rate of 2 Hz). One single and one repeated train were delivered each minute, with a ten-second interval between the single and the repeated train. A short pause of approximately 45 seconds occurred when the MASM was performed.

#### Nociceptive flexion reflex responses acquisition and analysis

Electromyographic (EMG) signal from the short head of the right biceps femoris was recorded using a pair of surface electrodes (EL-508, Biopac Systems, Inc., Goleta, CA) with the ground placed on the tibial tuberosity with gain of 1000 and a 10-500 Hz band pass filter (EMG-100, Biopac Systems, Inc., Goleta, CA). Signal was recorded by the acquisition system (Spike 2, Cambridge Electronic Design, Cambridge, England) with a sampling rate of 2000 Hz. For off-line analyses, the signal was filtered with a 4th order Butterworth high pass filter of 10 Hz and a 60 Hz notch filter. Thereafter, the signal was full-wave rectified and each NFR evoked by a stimulus train was measured using the integral of the 90–180 ms post-stimulation window. The values were then standardized within-subject into T scores, with a mean centered at 50.

#### Mechanically assisted spinal manipulation (MASM)

Mechanically-assisted spinal manipulation (MASM) consisted in force applied with high velocity and low amplitude on L4 vertebral segment with a posterior to anterior direction [27, 28]. For the purpose of this study, it was performed on the spinous process of the fourth lumbar vertebra. To control the applied force, a custom-made servo-controlled linear actuator motor was used. This device allows to reproduce the same parameters of a typical spinal manipulation with a high degree of fidelity [18, 19, 21, 29, 30]. The applied force is also monitored to ensure

that variability in stiffness and resistance is accounted for during the whole period of force application. MASM can be broken down into 3 phases according to the applied force: a preload phase, an impulsion phase and a recovery phase. In the preload phase, a 25N force is applied. This is sufficient to put tension into the joint but allows breathing movements. The preload phase was followed by an impulsion phase of 125 ms with peak forces of 75 N (control group) or 250 N (see figure 3).

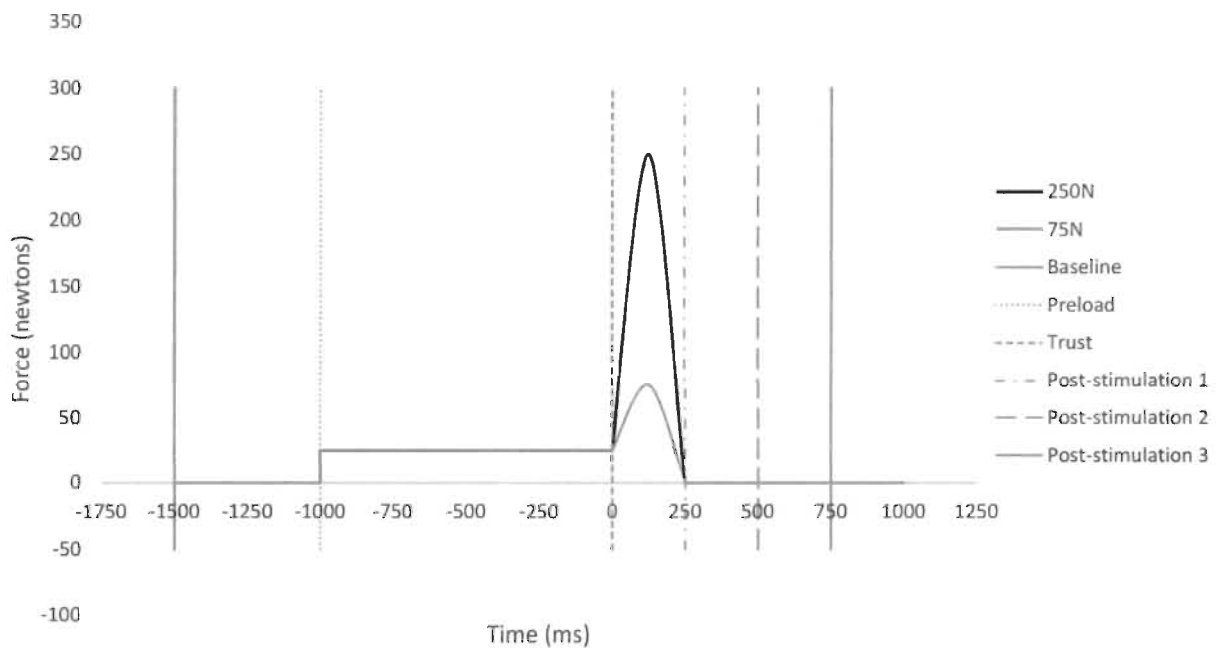


Fig 3 Phases of spinal manipulation. The force curve of spinal manipulation over time for both groups. A preload of 25N was applied on L4 spinous process. Impulsion time remain constant at 125ms. The peak forces are 75 N and 250 N for the 2 groups respectively.

### Figure 8: Courbes de force utilisées par le robot

Four bipolar surface EMG electrodes (Bipole disposable EMG, Bortec biomedical Ltd., Calgary, Canada) were placed on paraspinal muscles at L3 and L5 levels to record neuromuscular responses. EMG signal was amplified 1000 times and sampled at 2000 Hz (BN-EMG2, Biopac Systems, Inc., Goleta, CA). It was further processes off-line with a fourth order

Butterworth band pass filter (20–450 Hz) and a notch filter (60 Hz). Signal was then transformed into RMS amplitude and six epochs were then analyzed according to the MASM phase: baseline (500 ms), preload (1000 ms), thrust (250 ms; 125 ms of thrust and 125 ms of recovery) and three post-stimulation epochs (250 ms each) (see Figure 3). RMS signal was normalized relative to preload phase and the mean of the four electrodes was used for quantitative analyses. One participant from the 250N group was excluded from analyses due to experimental recording failure.

### Subjective ratings

Pain and tactile sensation were measured verbally using numerical rating scales (NRS) ranging from 0 to 100 with verbal anchors at each extremity: 0 (no pain) and 100 (worst pain imaginable) for pain ratings and 0 (no sensation) and 100 (pain threshold) for tactile sensation. For the repeated trains, participants were instructed to assess the strongest sensation felt during the repeating train.

### Statistical analyses

Statistical analyses were conducted with Statistica v10.0 (Statsoft Inc., Tulsa, OK, USA) with significance thresholds set to  $p \leq 0.05$  (2-tailed). All results are expressed as mean  $\pm$  SEM unless specified. Data distribution was tested for normality with the Kolmogorov-Smirnov test and normality was confirmed before conducting parametric tests. Temporal summation of NFR and pain was assessed with paired t-tests on baseline values from single and repeated trains. Changes in subjective ratings and NFR amplitude were compared between groups over time for each type of stimulation (single train and repeated train) with mixed model ANOVAs, including GROUP (2) as a between-subject factor and TIME (10) as a within-subject factor. Changes in neuromuscular activity were compared between groups over time with mixed model ANOVA,

including GROUP (2) as a between-subject factor and TIME (5) as a within-subject factor. Significant effects were decomposed with the Fisher post-hoc test and planned contrasts to test a priori hypothesis. Effect sizes are reported using partial eta-squared ( $\eta^2_p$ ).

## Results

### Neuromuscular responses

Paraspinal muscle activity was examined between groups for each phase of the MASM to confirm that it produced the expected response for the 250N group (see Figure 9). Muscle activity was significantly different between groups across the 5 phases (interaction:  $F_{4,240} = 10.6$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2_p = 0.15$ ). Planned contrasts revealed that for the 75 N group, muscle activity did not change significantly in any phase compared with baseline (all  $p$ 's  $> 0.6$ ). In contrast, in the 250 N group, muscle activity was increased during the thrust phase compared with baseline ( $p < 0.001$ ) and remained elevated compared with baseline in the three post-thrust phases (all  $p$ 's  $< 0.001$ ). This indicates that the expected neuromuscular response to MASM was evoked in the 250 N group while no response was produced in the 75 N control group.

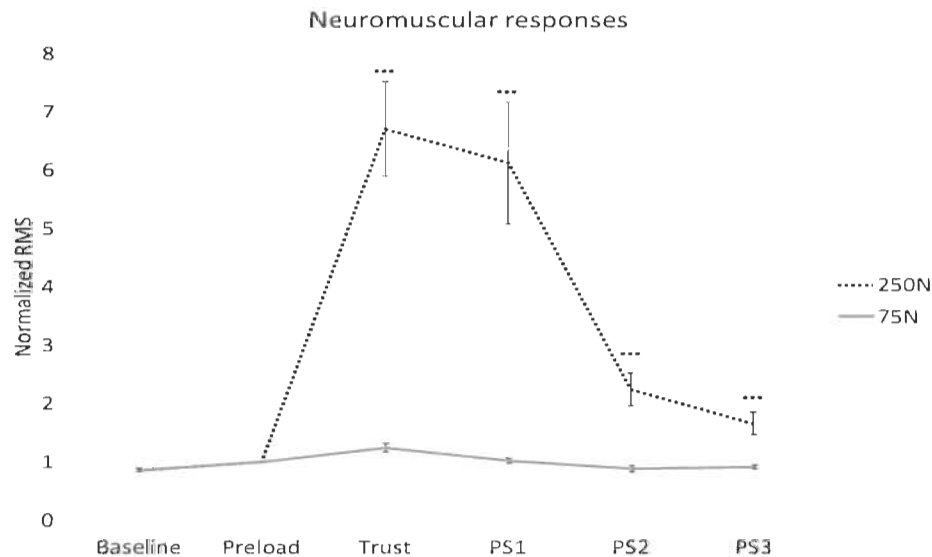


Fig 4 Neuromuscular responses of spinal manipulation. EMG of the paraspinal muscles revealed a difference between the two groups for the five phases (interaction:  $F_{4,240} = 10.6$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2_p = 0.15$ ). Planned contrasts revealed that for the 75 N group, muscle activity did not change significantly in any phase compared with baseline (all  $p$ 's  $> 0.6$ ) while 250N planned contrasts revealed that neuromuscular responses of all phases but preload were significantly greater ( $p$ 's  $< 0.001$ ) compared to baseline \*\*\* =  $p < 0.001$

**Figure 9: Réponses neuromusculaires des deux groupes à la manipulation vertébrale**  
**Pain and tactile sensation**

### Single trains

Changes in pain and tactile sensation were examined between groups over time to assess whether MASM could induce a decrease in perception (see Figure 10). Pain ratings were significantly different between groups over time (interaction:  $F_{10,300} = 2.1$ ,  $p=0.025$ ,  $\eta^2p = 0.07$ ). The Fisher post-hoc test revealed that for the 250 N group, pain decreased significantly from the seventh to the tenth minute (all  $p$ 's<0.05) following MASM. In contrast, pain remained relatively constant for 10 minutes in the 75 N group, except for a slight decrease in the first minute following MASM compared with baseline ( $p<0.05$ ).

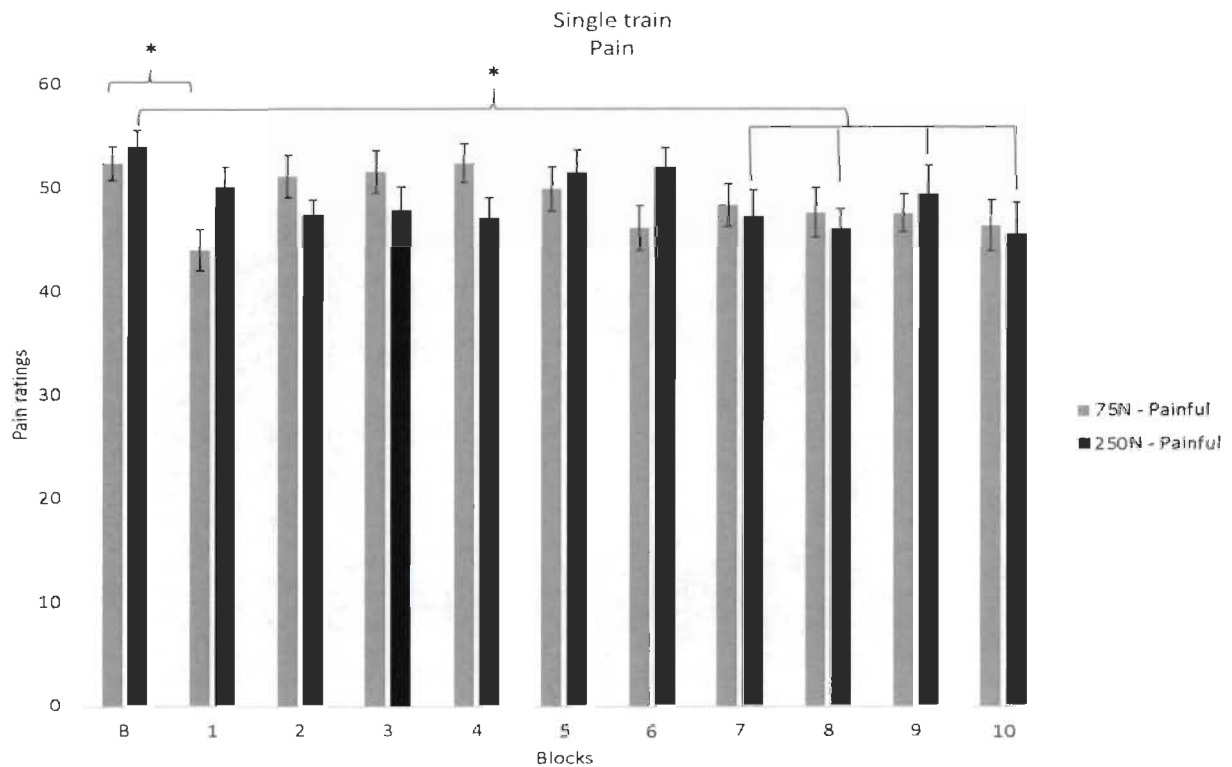


Figure 5a Pain ratings for single trains. Pain ratings were significantly different between groups over time (interaction:  $F_{10,300} = 2.1$ ,  $p=0.025$ ,  $\eta^2p = 0.07$ ). The Fisher post-hoc test revealed that for the 250 N group, pain decreased significantly from the seventh to the tenth minute (all  $p$ 's<0.05) following MASM. In contrast, pain remained relatively constant for 10 minutes in the 75 N group, except for a slight decrease in the first minute following MASM compared with baseline ( $p<0.05$ )

**Figure 10: Évaluations de la douleur lors des trains simples**



As for tactile sensation (see Figure 11), it was not significantly decreased overtime between groups (interaction:  $F_{10,300} = 1.5$ ,  $p=0.15$ ,  $\eta^2p = 0.05$ ), indicating no inhibition of tactile sensation by MASM.

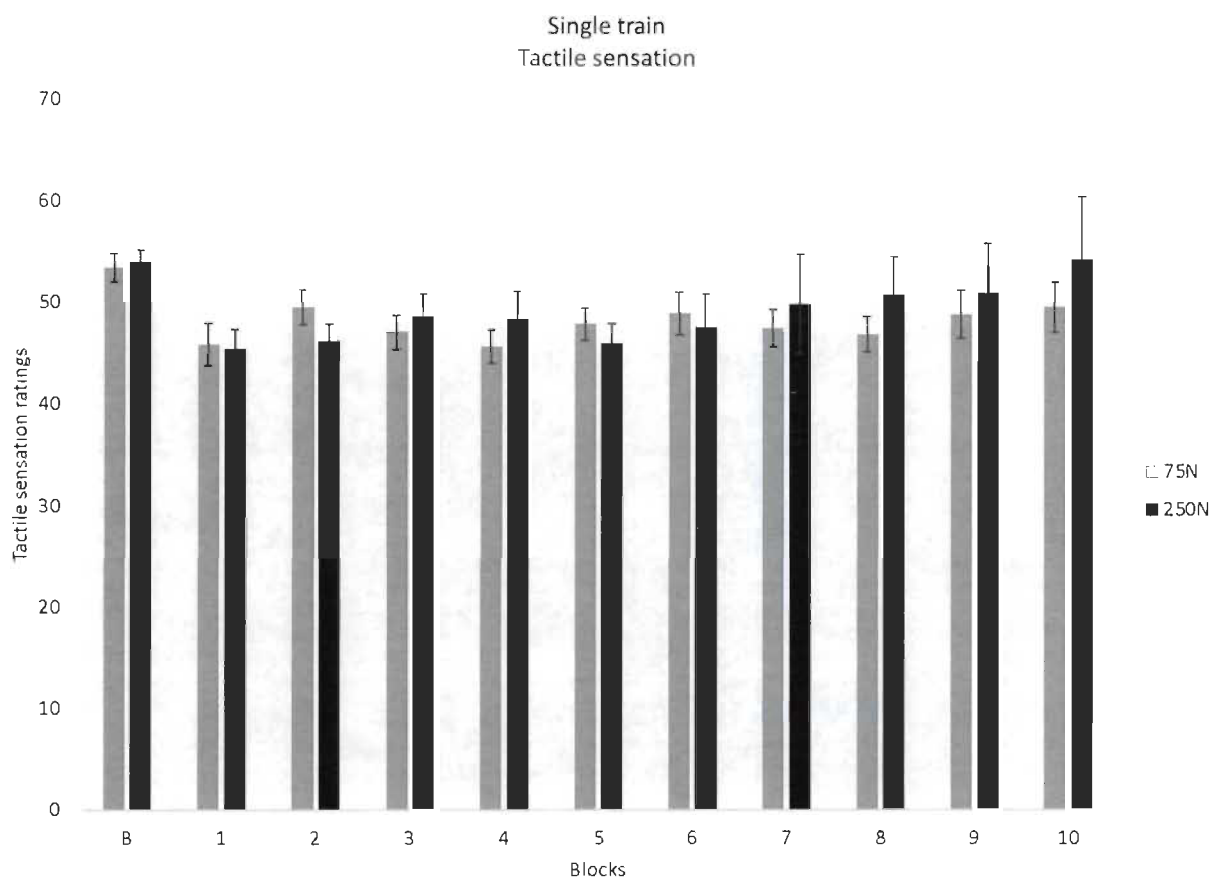


Figure 5b Tactile sensation ratings for single trains. Tactile sensation was not significantly decreased overtime between groups (interaction:  $F_{10,300} = 1.5$ ,  $p=0.15$ ,  $\eta^2p = 0.05$ )

### Figure 11: Évaluations de la sensation tactile lors des trains simples

### Repeated trains

As expected, the comparison of baseline pain ratings for the single train compared with the repeated train confirmed a clear temporal summation of pain in both groups (75N:  $33.7 \pm 4.9$  vs  $48.4 \pm 4.7$ ,  $T(15)=5.6$ ,  $p<0.001$ ; 250N:  $30.7 \pm 3.6$  vs  $48.3 \pm 4.7$ ,  $T(15)=6.5$ ,  $p<0.001$ ). The change in temporal summation of pain was then examined between groups over time (see Figure12). Pain ratings were not significantly decreased between groups over time (interaction:  $F_{10,300} = 0.5$ ,  $p=0.9$ ,  $\eta^2p = 0.02$ ), indicating no inhibition of temporal summation of pain by MASM.

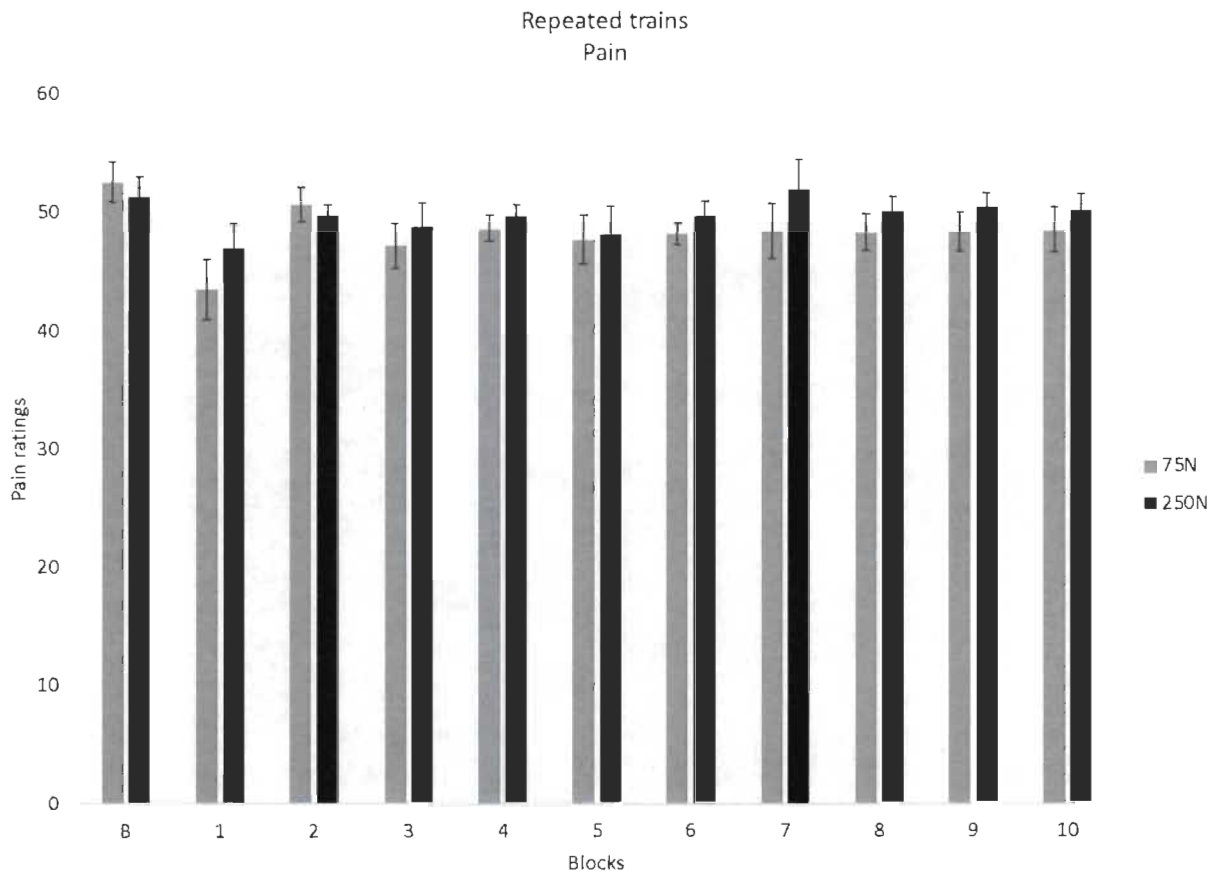


Fig 5c Pain ratings for repeated trains. Pain was not significantly decreased between groups over time (interaction:  $F_{10,300} = 0.5$ ,  $p=0.9$ ,  $\eta^2p = 0.02$ ) indicating no inhibition of temporal summation by MASM

**Figure 12: Évaluations de la douleur lors des trains répétés**

The comparison of baseline tactile ratings for the single train compared with the repeated train also showed temporal summation in both groups (75N:  $28.9 \pm 5.6$  vs  $43.3 \pm 7.2$ ,  $T(15)=3.6$ ,  $p<0.01$ ; 250N:  $34.3 \pm 5.3$  vs  $48.2 \pm 6.4$ ,  $T(15)=3.9$ ,  $p<0.01$ ). The change in temporal summation of tactile sensation was then examined between groups over time (see Figure 13). Temporal summation of tactile sensation was not significantly decreased between groups over time interaction:  $F_{10,300} = 1.3$ ,  $p=0.24$ ,  $\eta^2p = 0.04$ ), indicating no inhibition of tactile sensation by MASM.

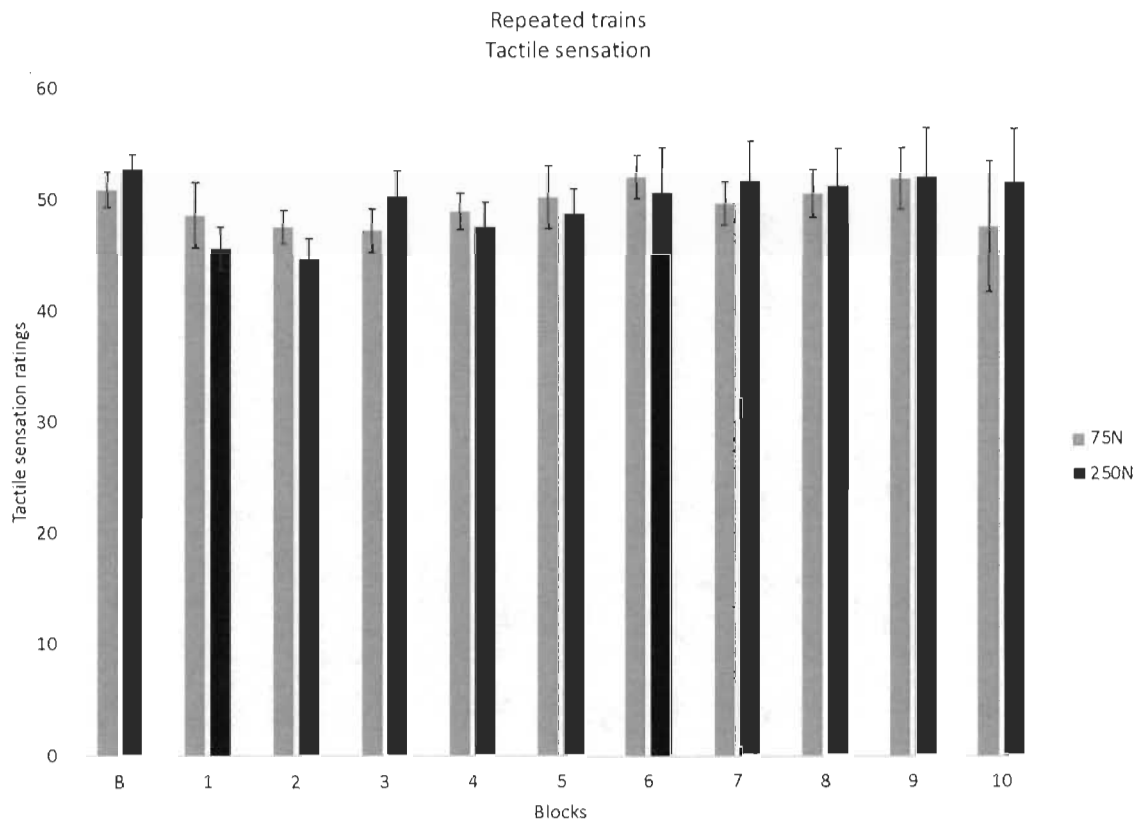


Fig 5d Tactile sensation ratings for repeated trains. Tactile sensation was not significantly decreased between groups over time (interaction:  $F_{10,300} = 1.3$ ,  $p=0.24$ ,  $\eta^2p = 0.04$ ) indicating no inhibition of temporal summation by MASM

**Figure 13: Évaluations de la sensation lors des trains répétés**

## Nociceptive flexion reflex

### Single trains

The change in NFR amplitude for painful stimuli was examined between groups over time to assess whether MASM could induce a decrease spinal nociceptive transmission (see Figure 14). For single trains, NFR amplitude was not significantly different between groups over time (interaction:  $F_{10,300} = 1.3$ ,  $p=0.24$ ,  $\eta^2_p = 0.04$ ). However, NFR amplitude significantly decreased over time for both groups combined (main effect of TIME:  $F_{10,300} = 2.1$ ,  $p=0.02$ ,  $\eta^2_p = 0.07$ ), although groups were not significantly different (main effect GROUP:  $F_{1,30} = 0.4$ ,  $p=0.6$ ,  $\eta^2_p = 0.01$ ).

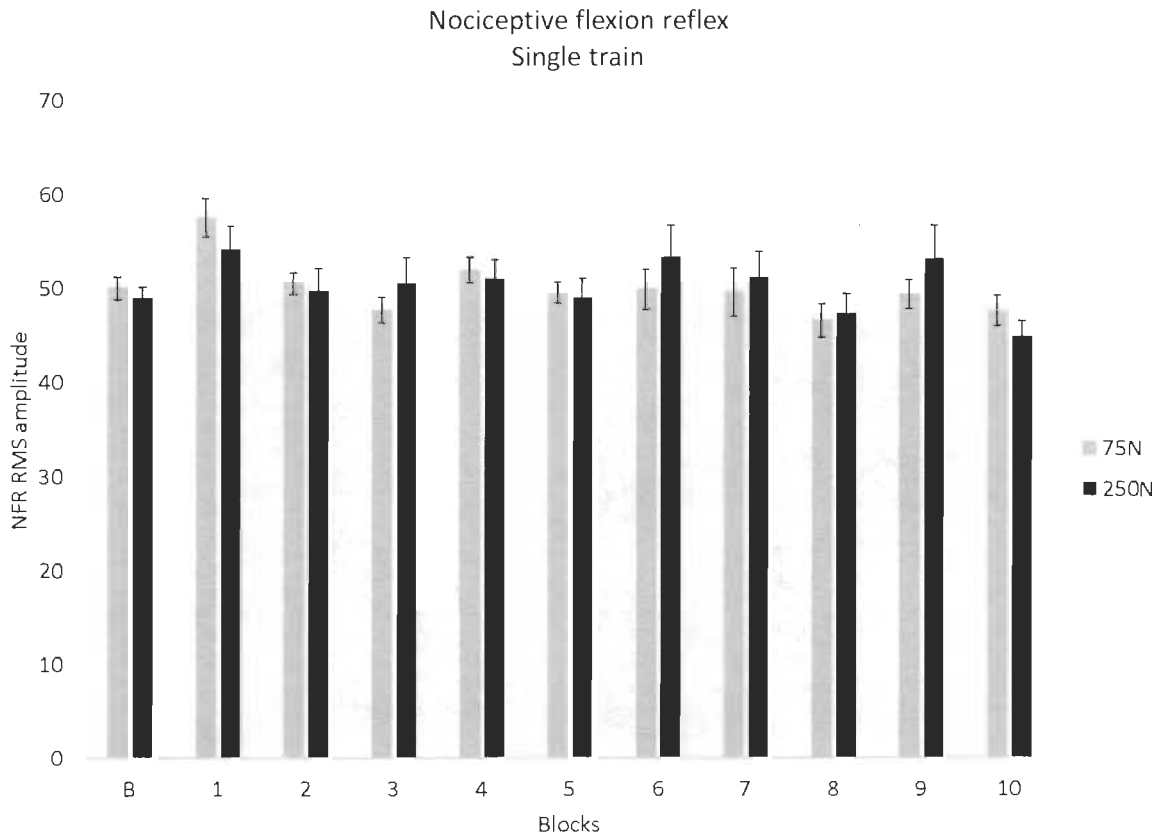


Fig 6a NFR amplitude for single trains. NFR amplitude was not significantly different between groups over time (interaction:  $F_{10,300} = 1.3$ ,  $p=0.24$ ,  $\eta^2_p = 0.04$ ). Therefore, there is no effect of MASM

**Figure 14: Réflexe nociceptif de flexion (RIII) pour les trains simples**

### Repeated trains

The comparison of NFR amplitude for the first compared with the fifth train of the repeated stimulus at baseline confirmed a clear temporal summation of NFR in both groups (75N:  $43.6 \pm 2.0$  vs  $54.7 \pm 1.1$ ,  $T(15)=4.2$ ,  $p<0.001$ ; 250N:  $42.7 \pm 2.0$  vs  $56.1 \pm 1.1$ ,  $T(15)=5.3$ ,  $p<0.001$ ). The change in temporal summation of NFR was then examined between groups over time (see Figure 15). Results indicate that it was not significantly different between groups over time (interaction:  $F_{10,300} = 1.0$ ,  $p=0.4$ ,  $\eta^2p = 0.03$ ) and therefore no effect of MASM.

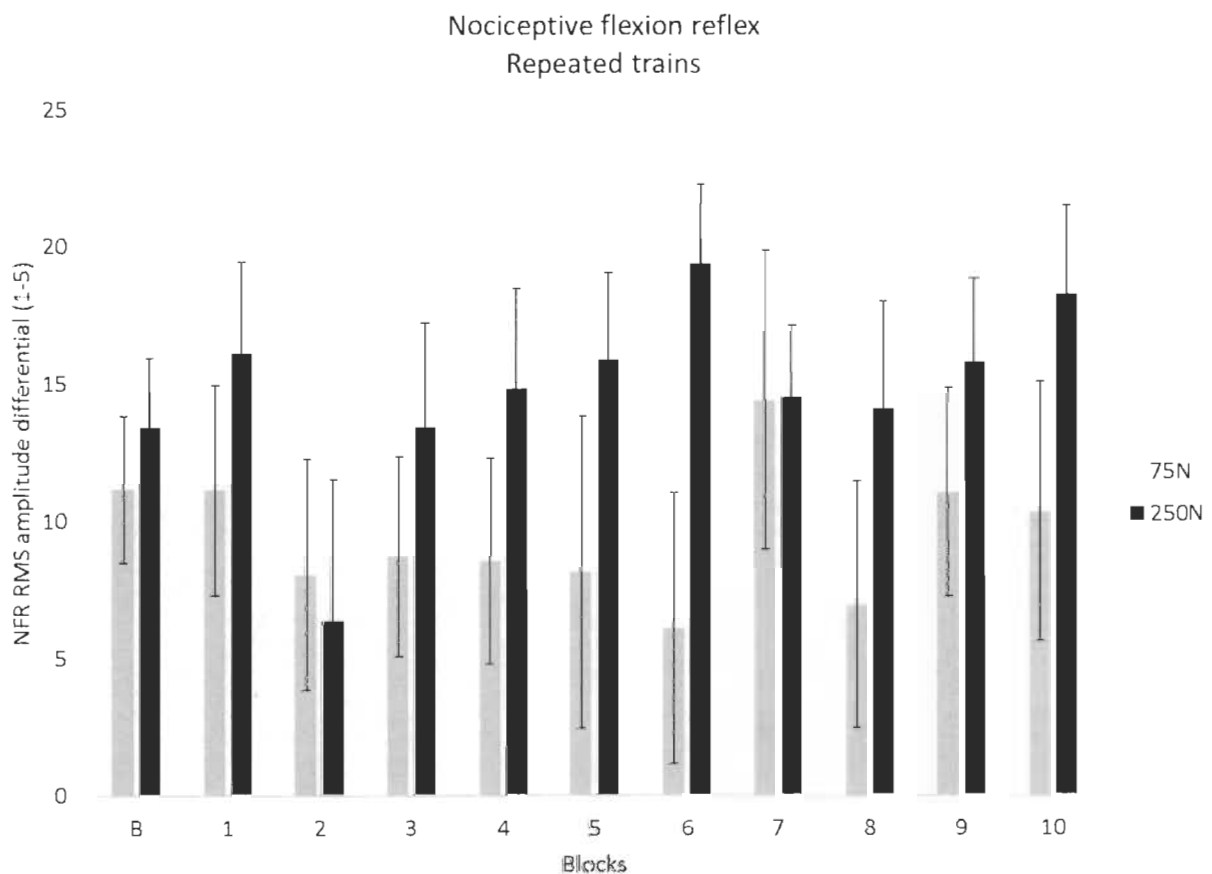


Fig 6b NFR amplitude differential (1-5) for repeated trains. NFR amplitude differential was not significantly different between groups over time (interaction:  $F_{10,300} = 1.0$ ,  $p=0.4$ ,  $\eta^2p = 0.03$ ) and therefore there is no effect of MASM

**Figure 15: Réflexe nociceptif de flexion (RIII) pour les trains**

## Discussion

This experiment does not replicate segmental hypoalgesia secondary to a mechanically assisted spinal manipulation. Indeed, only the simple train pain was significantly reduced following MASM. Neither the repeated train pain nor the RIII induced by temporal summation of electrical noxious stimuli were significantly modulated by any of the peak forces used for the spinal manipulation. Expected neuromuscular responses were produced for 250N group. These results differ from those of previous studies and may be partially explained by the nature of the manipulation and the spinal circuitry underlying NFR.

### Nature of the manipulation

In this experiment, a servolinear motor was used to standardize the spinal manipulation in each group, a persistent flaw in manual therapy field as most studies on low back pain involve a clinician for the intervention. We successfully reproduced the neuromuscular responses to spinal manipulation for the 250N group (Nougarou et al., 2013; Nougarou et al., 2014; Nougarou et al., 2016; Page et al., 2014), thus confirming an HVLA thrust has reached the target tissues. As evoked in the introduction, many studies observed hypoalgesic effects following the vertebral manipulation. However, these effects could only partially be reproduced. While the use of a servolinear motor prevent experimenter variability, it also induce different expectations about the manipulation as a sphere of the clinical treatment deems important for pain perception (Coronado & Bialosky, 2017). A servolinear motor cannot, like a clinician, reassure the patient on the procedure. A study conducted on expectation of pain and spinal manipulation revealed an increase of the pain ratings following a negative expectation in the region where the attention is focused (Bialosky et al., 2008). The servolinear motor is quite impressive and people were apprehending the manipulation, which in turn, may have influenced the subjective pain ratings

following the manipulation and mitigate the immediate small hypoalgesic effects observed in other studies (Bishop et al., 2015). The fourth lumbar spinous process was contacted with the servolinear motor. This constraint was necessary due to the configuration of the servolinear motor and the positioning of the patient. The optimal position would have been the spinous process of the fifth lumbar vertebra due to the sural nerve being derived of the S1 root and segmental effects reported before. However, given the convergence of medullary projections of the sural nerve, the site of the application of the manipulation is deemed correct (Seema 2013). To exclude the possible effects of repositioning on the RIII reflex and to execute the spinal manipulation, patients stayed in a prone position for the whole experiment, a total of 45 minutes including pain threshold determination, stabilization and the experimental protocol (Suter, McMorland, & Herzog, 2005). Vector orientation of the manipulation is thought to be important in the spinal manipulative therapy clinical setting. This may limit the generalization of the present results as a postero-anterior thrust vector is rarely used in clinical settings, a side-posture spinal manipulation involving rotation being more common for the lumbar spine (Peterson, 2010). However, new evidence suggest that thrust vector direction is not transmitted to the vertebra (Reed et al. 2018). Thus, the use of a servolinear motor should not affect the response to spinal manipulation compared to clinician manipulation.

### Spinal reflex and manipulation

Spinal reflexes are a common way to evaluate the spinal process of diverse therapies like spinal manipulation. To date, only one study had examined the effects of manipulation on the NFR in knee osteoarthritis patients and report a reduction of the NFR following a 6 minutes mobilization compare to the imposition of the hand on the knee (Courtney, Witte, Chmell, & Hornby, 2010). They hypothesized that mobilisation affect musculature near the articulation

which, in turn affect the RIII. The present results show that the second component of the NFR, the RIII, is unaffected by spinal manipulation. These evidences suggest that manipulation location may play a role on the RIII reflex as our spinal manipulation was done in the lumbar region.

Nociceptive flexion reflex is a reflex involving primarily A- $\delta$  fibers. A facilitation of this reflex can be obtained with temporal summation of C fibers (Andersen, Jensen, Brennum, & Arendt-Nielsen, 1994; Gronroos & Pertovaara, 1993; Plaghki, Bragard, Le Bars, Willer, & Godfraind, 1998; Schomburg, Steffens, & Mense, 2000). However, A- $\delta$  fibers has been shown to produced temporal summation of the RIII reflex (Clarke, Eves, Harris, Peachey, & Stuart, 2002; Herrero & Cervero, 1996; Kimura, Tanabe, Honda, & Ono, 2005; Weng & Schouenborg, 1998) and, in certain case, A-beta fibers, responsible for the RII component of NFR, can contribute to RIII (Willer & Albe-Fessard, 1983; Willer, Boureau, & Albe-Fessard, 1980). A study of 2006 show that A- $\delta$  pain was unaffected by spina manipulation while C fibers pain was significantly reduce following the manipulation (George et al., 2006). C fiber facilitation of the reflex may have not created a significant change in the RIII amplitude to be detected in our experiment.

Many studies were conducted on the H-reflex and spinal manipulation. In 1998, segmental vibratory mobilizations of the knee caused a H-reflex diminution without affecting the M response (Hebert & Boucher, 1998). In 2000, a study showed a diminution of the H-reflex up to 30 seconds following the manipulation for both spinal manipulation and mobilization. As the M-wave was left unchanged in both cases, a transient diminution of the motoneuron pool excitability seems to occur following spinal manipulation (Dishman & Bulbulian, 2000). Moreover, in a second study, lumbar and cervical manipulations were



delivered on different days and they both produced a decrease in the motoneurons excitability (Dishman & Burke, 2003). However, one study raised the susceptibility of the H-reflex to positional changes and instead attributed the changes observed in previous studies to repositioning since no difference was noticeable in healthy participants when recording and manipulation were done in the same posture (Suter et al., 2005). Still, they reproduce a significant depression of the H-reflex in low back patients while maintaining the same posture. Thus, they hypothesize that alteration of the motoneurons drive is specific to presence of pain. Yet, a randomized control trial with healthy participants show a difference between the ratio  $H_{max}/M_{max}$  between a L5-S1 spinal manipulation and the joint loading procedure of the same segment (Dishman, Weber, Corbin, & Burke, 2012). This study suggests that spinal manipulation has specific effects on the H-reflex, independently of the presence of pain. This is supported by a transcranial magnetic stimulation study in which MEP/M-wave and H/M ratio were decreased compared to the control condition, the latter presenting a greater decrease suggesting a stronger spinal than supraspinal inhibition (Fryer & Pearce, 2012). Moreover, a recent study did reproduce a depression of the  $H_{max}/M_{max}$  ratio following spinal manipulation in both LBP and asymptomatic patients. Non-specific effects of movement and positioning were both evaluated with positioning and joint preloading sessions (Dishman, Burke, & Dougherty, 2018). A recent study, confirming the H reflex depression, also noted that the area under the curve of the H reflex and the maximum voluntary contraction were greater following spinal manipulation. These observations suggest a better recruitment of the motoneurons or better Ia synapses with the afferences after spinal manipulation (Niazi et al., 2015). A study with elite taekwondo athletes observed an increase in muscles strength and corticospinal excitability

following a session on spinal manipulation, as maximum voluntary contraction force V-wave were both increased (Christiansen et al., 2018).

The body of evidence on H-reflex suggest that spinal manipulation affect motor pathways at a spinal level as motor evoked potential and the primary afferent fibers responses were decreased while the M-wave was unchanged following spinal manipulation. In fact, H-reflex depends on a monosynaptic motor reflex arc of Ia muscle spindles fibers occurring in the ventral horn of the spinal cord (Tucker, Tuncer, & Turker, 2005). However, while NFR is related to motor pathways, this polysynaptic reflex arc is dependent of nociceptive cutaneous inputs, the A- $\delta$  and, to a lesser extent, the C nociceptive fibers and is also modulated by supraspinal descending projections (Sandrini et al., 2005). The temporal summation of this reflex reflects the spinal nociceptive activity occurring in the second lamina of dorsal horn. The nociceptive pathways used by NFR are not shared with the H-reflex and may be unaffected by spinal manipulation. Yet, some studies yield positive results with H-reflex and NFR only with patients presenting pain (Courtney et al., 2010; Suter et al., 2005). Persisting pain may cause changes in spinal pathways and inflammatory biomarkers mediating the effects of spinal manipulation (Coronado & Bialosky, 2017; Kovanur-Sampath, Mani, Cotter, Gisselman, & Tumilty, 2017). As low back pain is often an episodic condition, it is difficult to be sure that asymptomatic participants in studies are really comparable to participants without history of spinal pain. This may explain, in part, the results of present study.

## Limitations and future directions

The present experimental paradigm was designed to evaluate the hypoalgesic effects of spinal manipulation. Prior studies observed hypoalgesic effects to temporal summation of pain lasting for 5 minutes following the application of a vertebral manipulation (Bialosky et al., 2014; Randoll et al., 2017). Thus, to capture the effect of the spinal manipulation, a 1-minute interval time series was used. This might have been a too long interval to capture the effect of the spinal manipulation on RIII reflex as the H-reflex decrease occurs for the first 30 seconds. Only one measure for each single train and for each train of the repeated trains were done in this window for each of the participants, thus giving a moderate sample.

Future studies should explore effects of spinal manipulation on central supraspinal processes underlying spinal pain. C-fibers laser evoked potentials could be used in order to assess specifically the effects of mechanical afferences on the pain integration. The literature on spinal pain show differences in response to the spinal manipulation between healthy population and low back pain population, the latter showing more frequently hypoalgesic effects. Some recent studies hypothesize that spinal manipulation is a modulator of pain processes and markers (Coronado & Bialosky, 2017; Kovanur-Sampath et al., 2017). Considering these new elements, future studies should focus on clinical and subclinical population.

## Conclusion

The present study could not reproduce transient hypoalgesic effects nor on pain nor on NFR as seen in previous studies. Studies on spinal manipulation should focus on clinical populations, often presenting established central nervous system plastic changes such as central sensitization and long-term potentiation.

## Acknowledgments

This study was funded by the Fondation de Recherche en Chiropratique du Québec (FRCQ) and the Natural Science and Engineering Research Council (NSERC) of Canada (Grant number: 402176 (MP). The contribution of Mathieu Piché was supported by the UQTR research chair in pain neurophysiology and the Fonds de Recherche du Québec en Santé (FRQS). Christopher Randoll was supported by FRQS and FRCQ. Vincent Gagnon-Normandin, Jean-Christophe Ménard and Ariane Lamoureux were supported by FRCQ. Florence Vielhaber was supported by Institut de recherche en santé du Canada.

## Compliance with Ethical Standards and funding

This study was funded by the Fondation de Recherche en Chiropratique du Québec and the Natural Science and Engineering Research Council (NSERC) of Canada (Grant number: 402176 (MP).

## Ethical approval

All experimental procedures were approved by the Research Ethics Board of “Université du Québec à Trois-Rivières” and conformed to the revised version of the Declaration of Helsinki.

### Conflicts of interest

The authors report no financial or other relationship that may lead to any conflict of interest.

## References

- Andersen, O. K., L. M. Jensen, J. Brennum and L. Arendt-Nielsen (1994). "Evidence for central summation of C and A delta nociceptive activity in man." *Pain* 59(2): 273-280.
- Arendt-Nielsen, L., J. Brennum, S. Sindrup and P. Bak (1994). "Electrophysiological and psychophysical quantification of temporal summation in the human nociceptive system." *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 68(3): 266-273.
- Bialosky, J. E., M. D. Bishop, M. E. Robinson, J. A. Barabas and S. Z. George (2008). "The influence of expectation on spinal manipulation induced hypoalgesia: an experimental study in normal subjects." *BMC Musculoskelet Disord* 9: 19.
- Bialosky, J. E., M. D. Bishop, M. E. Robinson, G. Zeppieri, Jr. and S. Z. George (2009). "Spinal manipulative therapy has an immediate effect on thermal pain sensitivity in people with low back pain: a randomized controlled trial." *Phys Ther* 89(12): 1292-1303.
- Bialosky, J. E., S. Z. George, M. E. Horn, D. D. Price, R. Staud and M. E. Robinson (2014). "Spinal manipulative therapy-specific changes in pain sensitivity in individuals with low back pain (NCT01168999)." *J Pain* 15(2): 136-148.
- Bishop, M. D., R. Torres-Cueco, C. W. Gay, E. Lluch-Girbes, J. M. Beneciuk and J. E. Bialosky (2015). "What effect can manual therapy have on a patient's pain experience?" *Pain Manag* 5(6): 455-464.
- Clarke, R. W., S. Eves, J. Harris, J. E. Peachey and E. Stuart (2002). "Interactions between cutaneous afferent inputs to a withdrawal reflex in the decerebrated rabbit and their control by descending and segmental systems." *Neuroscience* 112(3): 555-571.

Colloca, C. J., T. S. Keller, D. E. Harrison, R. J. Moore, R. Gunzburg and D. D. Harrison (2006). "Spinal manipulation force and duration affect vertebral movement and neuromuscular responses." *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 21(3): 254-262.

Coronado, R. A. and J. E. Bialosky (2017). "Manual physical therapy for chronic pain: the complex whole is greater than the sum of its parts." *J Man Manip Ther* 25(3): 115-117.

Coronado, R. A., C. W. Gay, J. E. Bialosky, G. D. Carnaby, M. D. Bishop and S. Z. George (2012). "Changes in pain sensitivity following spinal manipulation: a systematic review and meta-analysis." *J Electromyogr Kinesiol* 22(5): 752-767.

Courtney, C. A., P. O. Witte, S. J. Chmell and T. G. Hornby (2010). "Heightened flexor withdrawal response in individuals with knee osteoarthritis is modulated by joint compression and joint mobilization." *J Pain* 11(2): 179-185.

Dishman, J. D. and R. Bulbulian (2000). "Spinal reflex attenuation associated with spinal manipulation." *Spine (Phila Pa 1976)* 25(19): 2519-2524;discussion 2525.

Dishman, J. D. and J. Burke (2003). "Spinal reflex excitability changes after cervical and lumbar spinal manipulation: a comparative study." *Spine J* 3(3): 204-212.

Dishman, J. D., K. A. Weber, 2nd, R. L. Corbin and J. R. Burke (2012). "Understanding inhibitory mechanisms of lumbar spinal manipulation using H-reflex and F-wave responses: a methodological approach." *J Neurosci Methods* 210(2): 169-177.

Fryer, G. and A. J. Pearce (2012). "The effect of lumbosacral manipulation on corticospinal and spinal reflex excitability on asymptomatic participants." *J Manipulative Physiol Ther* 35(2): 86-93.

George, S. Z., M. D. Bishop, J. E. Bialosky, G. Zeppieri, Jr. and M. E. Robinson (2006). "Immediate effects of spinal manipulation on thermal pain sensitivity: an experimental study." *BMC Musculoskelet Disord* 7: 68.

Gronroos, M. and A. Pertovaara (1993). "Capsaicin-induced central facilitation of a nociceptive flexion reflex in humans." *Neurosci Lett* 159(1-2): 215-218.

Hebert, J. and J. P. Boucher (1998). "Effect of manual segmental vibration on neuromuscular excitability." *J Manipulative Physiol Ther* 21(8): 528-533.

Herrero, J. F. and F. Cervero (1996). "Changes in nociceptive reflex facilitation during carrageenan-induced arthritis." *Brain Res* 717(1-2): 62-68.

Hooten, W. M. and S. P. Cohen (2015). "Evaluation and Treatment of Low Back Pain: A Clinically Focused Review for Primary Care Specialists." *Mayo Clin Proc* 90(12): 1699-1718.

Hoy, D., P. Brooks, F. Blyth and R. Buchbinder (2010). "The Epidemiology of low back pain." *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 24(6): 769-781.

Kimura, S., M. Tanabe, M. Honda and H. Ono (2005). "Enhanced wind-up of the C-fiber-mediated nociceptive flexor reflex movement following painful diabetic neuropathy in mice." *J Pharmacol Sci* 97(2): 195-202.

Kovanur-Sampath, K., R. Mani, J. Cotter, A. S. Gisselman and S. Tumilty (2017). "Changes in biochemical markers following spinal manipulation-a systematic review and meta-analysis." *Musculoskelet Sci Pract* 29: 120-131.

Krouwel, O., C. Hebron and E. Willett (2010). "An investigation into the potential hypoalgesic effects of different amplitudes of PA mobilisations on the lumbar spine as measured by pressure pain thresholds (PPT)." *Man Ther* 15(1): 7-12.



Manchikanti, L., V. Singh, S. Datta, S. P. Cohen, J. A. Hirsch and P. American Society of Interventional Pain (2009). "Comprehensive review of epidemiology, scope, and impact of spinal pain." *Pain Physician* 12(4): E35-70.

Millan, M., C. Leboeuf-Yde, B. Budgell and M. A. Amorim (2012). "The effect of spinal manipulative therapy on experimentally induced pain: a systematic literature review." *Chiropr Man Therap* 20(1): 26.

Niazi, I. K., K. S. Turker, S. Flavel, M. Kinget, J. Duehr and H. Haavik (2015). "Changes in H-reflex and V-waves following spinal manipulation." *Exp Brain Res* 233(4): 1165-1173.

Nougrou, F., C. Dugas, C. Deslauriers, I. Page and M. Descarreaux (2013). "Physiological responses to spinal manipulation therapy: investigation of the relationship between electromyographic responses and peak force." *J Manipulative Physiol Ther* 36(9): 557-563.

Nougrou, F., C. Dugas, M. Loranger, I. Page and M. Descarreaux (2014). "The role of preload forces in spinal manipulation: experimental investigation of kinematic and electromyographic responses in healthy adults." *J Manipulative Physiol Ther* 37(5): 287-293.

Nougrou, F., I. Page, M. Loranger, C. Dugas and M. Descarreaux (2016). "Neuromechanical response to spinal manipulation therapy: effects of a constant rate of force application." *BMC Complement Altern Med* 16: 161.

Page, I., F. Nougrou, C. Dugas and M. Descarreaux (2014). "The effect of spinal manipulation impulse duration on spine neuromechanical responses." *J Can Chiropr Assoc* 58(2): 141-148.

Peterson, D. B., TF. (2010). *Chiropractic technique: principles and practice*. St. Louis.

Plaghki, L., D. Bragard, D. Le Bars, J. C. Willer and J. M. Godfraind (1998). "Facilitation of a nociceptive flexion reflex in man by nonnoxious radiant heat produced by a laser." *J Neurophysiol* 79(5): 2557-2567.

Qaseem, A., T. J. Wilt, R. M. McLean, M. Forciea and R. Fainsinger (2017). "Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: A clinical practice guideline from the american college of physicians." *Annals of Internal Medicine* 166(7): 514-530.

Randoll, C., V. Gagnon-Normandin, J. Tessier, S. Bois, N. Rustamov, J. O'Shaughnessy, M. Descarreaux and M. Piche (2017). "The mechanism of back pain relief by spinal manipulation relies on decreased temporal summation of pain." *Neuroscience* 349: 220-228.

Reed, W. R., D. Y. Cao, C. R. Long, G. N. Kawchuk and J. G. Pickar (2013). "Relationship between Biomechanical Characteristics of Spinal Manipulation and Neural Responses in an Animal Model: Effect of Linear Control of Thrust Displacement versus Force, Thrust Amplitude, Thrust Duration, and Thrust Rate." *Evid Based Complement Alternat Med* 2013: 492039.

Reed, W. R., R. Sozio, J. G. Pickar and S. M. Onifer (2014). "Effect of spinal manipulation thrust duration on trunk mechanical activation thresholds of nociceptive-specific lateral thalamic neurons." *J Manipulative Physiol Ther* 37(8): 552-560.

Sandrini, G., M. Serrao, P. Rossi, A. Romaniello, G. Cruccu and J. C. Willer (2005). "The lower limb flexion reflex in humans." *Prog Neurobiol* 77(6): 353-395.

Schomburg, E. D., H. Steffens and S. Mense (2000). "Contribution of TTX-resistant C-fibres and Adelta-fibres to nociceptive flexor-reflex and non-flexor-reflex pathways in cats." *Neurosci Res* 37(4): 277-287.

Shekelle, P. G., N. M. Paige, I. M. Miake-Lye, J. M. Beroes, M. S. Booth and R. Shanman (2017). VA Evidence-based Synthesis Program Reports. The Effectiveness and Harms of Spinal Manipulative Therapy for the Treatment of Acute Neck and Lower Back Pain: A Systematic Review. Washington (DC), Department of Veterans Affairs (US).

Suter, E., G. McMorland and W. Herzog (2005). "Short-term effects of spinal manipulation on H-reflex amplitude in healthy and symptomatic subjects." *J Manipulative Physiol Ther* 28(9): 667-672.

Tucker, K. J., M. Tuncer and K. S. Turker (2005). "A review of the H-reflex and M-wave in the human triceps surae." *Hum Mov Sci* 24(5-6): 667-688.

van Tulder, M., A. Becker, T. Bekkering, A. Breen, M. T. del Real, A. Hutchinson, B. Koes, E. Laerum and A. Malmivaara (2006). "Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care." *Eur Spine J* 15 Suppl 2: S169-191.

van Tulder, M. W., W. J. Assendelft, B. W. Koes and L. M. Bouter (1997). "Spinal radiographic findings and nonspecific low back pain. A systematic review of observational studies." *Spine (Phila Pa 1976)* 22(4): 427-434.

Weng, H. R. and J. Schouenborg (1998). "On the cutaneous receptors contributing to withdrawal reflex pathways in the decerebrate spinal rat." *Exp Brain Res* 118(1): 71-77.

Willer, J. C. (1977). "Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man." *Pain* 3(1): 69-80.

Willer, J. C. and D. Albe-Fessard (1983). "Further studies on the role of afferent input from relatively large diameter fibers in transmission of nociceptive messages in humans." *Brain Res* 278(1-2): 318-321.

Willer, J. C., F. Boureau and D. Albe-Fessard (1980). "Human nociceptive reactions: effects of spatial summation of afferent input from relatively large diameter fibers." *Brain Res* 201(2): 465-470.

Wong, J. J., P. Cote, D. A. Sutton, K. Randhawa, H. Yu, S. Varatharajan, R. Goldgrub, M. Nordin, D. P. Gross, H. M. Shearer, L. J. Carroll, P. J. Stern, A. Ameis, D. Southerst, S. Mior, M. Stupar, T. Varatharajan and A. Taylor-Vaisey (2016). "Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTiMa) Collaboration." *Eur J Pain*.

## Chapitre IV

### Discussion du mémoire

La première étude présentée dans ce mémoire suggère une inhibition de la sommation temporelle d'une douleur thoracique suite à la manipulation vertébrale. La manipulation vertébrale n'a produit aucun changement de perception de douleur si induite par une impulsion électrique simple ni de changement de la sensation tactile associée à des stimulations électriques simples ou répétées. De plus, une stimulation mécanique légère n'est pas associée à des effets hypoalgésiques significatifs. Considérant ces éléments, il semble que la manipulation vertébrale induit des effets hypoalgésiques spécifiques à la sommation temporelle de la douleur et non à la transmission sensorielle en général. Cette étude s'ajoute à une partie de la littérature démontrant que les effets de la manipulation vertébrale reposent en partie sur des processus anti-nociceptifs spécifiques puisque seule la douleur due à la sommation temporelle était constamment affectée par la manipulation vertébrale, alors que la douleur aiguë, provenant principalement des fibres A- $\delta$ , demeurait inchangée (Bialosky et al., 2009; George et al., 2006).

Toutefois, dans la deuxième étude, la manipulation vertébrale assistée est parvenue à reproduire une analgésie aux trains simples d'impulsions électriques du nerf sural seulement, n'influençant pas la douleur causée par des trains répétés de ces mêmes impulsions ni le réflexe nociceptif de flexion suite à l'application d'une manipulation vertébrale assistée mécaniquement. En effet, la troisième composante du réflexe nociceptif de flexion, le RIII, induite par la sommation temporelle de la douleur n'était pas significativement affectée par les divers profils de force utilisés lors de la manipulation bien que des réponses neuromusculaires à la manipulation vertébrale aient été obtenues pour le groupe 250N, confirmant ainsi que les manipulations mécaniquement assistées étaient semblables à celles utilisées en pratique clinique

dans le groupe expérimental. Ces résultats militent en faveur d'effets hypoalgésiques spécifiques à la sommation temporelle, laquelle se produit dans la corne dorsale de la moelle épinière. De plus, il semble que les effets de la manipulation vertébrale sur la douleur soient indépendants des circuits du réflexe nociceptif de flexion.

#### Changements perceptuels induits par la manipulation vertébrale

Les études précédentes s'intéressant à la modulation de la douleur expérimentale par la manipulation vertébrale ont utilisé diverses modalités incluant des stimulations électriques, thermiques et mécaniques (Coronado et al., 2012; Millan et al., 2012). Dans le cadre de ces travaux de maîtrise, des stimulations électriques ont été utilisées bien qu'elles ne représentent pas un stimulus naturel et qu'elles n'activent pas spécifiquement les fibres sensorielles. Toutefois, ce type de stimulation permet à la fois de comparer les sensations douloureuses et non douloureuses qu'elle peut évoquer et constitue une modalité efficace pour induire la sommation temporelle de la douleur lorsque les stimuli sont répétés à un seuil égal ou plus élevé que 0,33 Hz (Price et al., 1978).

Lors de la première étude, en utilisant un devis expérimental couplé à des paramètres de stimulations différents, la manipulation vertébrale a modulé la douleur évoquée par des stimuli répétés, les évaluations de douleur associées aux impulsions uniques n'étant pas significativement modifiées. Ces résultats suggèrent que la manipulation vertébrale aurait des effets de plus grande amplitude ou encore spécifiques au phénomène du Wind-up, mécanisme spinal responsable de la sommation temporelle de la douleur et non directement sur la transmission spinale de la nociception vers les centres supérieurs. Ces résultats supportent les

résultats d'études précédentes menées à l'aide de stimulations thermiques. Ceux-ci montrent une diminution de la sommation temporelle de la douleur causée par des stimulations thermiques répétées, tributaire des fibres C, suite à une manipulation vertébrale et alors que la douleur aiguë due à l'activation des fibres A- $\delta$  n'était pas affectée (Bialosky et al., 2009; George et al., 2006). Une seule étude, menée par Terrett et Vernon, a permis d'observer une augmentation du seuil de tolérance à des stimulations électriques de haute fréquence (60 Hz) administrées sur plusieurs secondes suite à une manipulation vertébrale (Terrett & Vernon, 1984).

Ces résultats peuvent, en partie, expliquer les divergences observées dans les études s'appuyant sur des stimulations douloureuses n'induisant pas de sommation temporelle de la douleur. En effet, seulement 19 des 27 études utilisant une douleur mécanique considérées dans la revue systématique de Millan ont observé une augmentation du seuil de douleur à la pression obtenu à l'aide d'un algomètre (Millan et al., 2012). Trois études utilisant des stimulations thermiques (Bialosky, Bishop, Robinson, & George, 2010; Bialosky et al., 2009; Bishop, Beneciuk, & George, 2011) ont observé une augmentation notable du seuil de douleur suite à une manipulation vertébrale alors qu'une seule étude n'a pu observer d'effets significatifs (Fernandez-Carnero, Fernandez-de-las-Penas, & Cleland, 2008). En somme, tous stimuli confondus, la plupart des études soutiennent des effets hypoalgésiques mineurs inconstants alors que les études s'intéressant à la sommation temporelle ont toutes observé des effets hypoalgésiques (Bialosky et al., 2008; Bialosky et al., 2009; Bishop et al., 2011; George et al., 2006).

Lors de la deuxième expérience, ces effets hypoalgésiques ont été reproduits partiellement. En effet, seule la douleur pour les trains simples était diminuée. Ces résultats

différent de ceux obtenus dans l'étude précédente, laquelle avait permis d'observer une diminution des évaluations de douleur pour les trains simples et les trains répétés. Cela pourrait être expliqué par l'usage d'un robot afin de contrôler la variabilité due au clinicien effectuant la manipulation. En effet, l'usage du robot induit des attentes, attentes qui constituent une sphère importante du traitement pouvant influencer la perception de la douleur (Coronado & Bialosky, 2017). Ces attentes diffèrent toutefois de celles généralement entretenues envers les cliniciens, une relation de confiance patient-clinicien pouvant s'établir et rassurer les patients sur les bienfaits de l'intervention. Une étude conduite sur les attentes face à la douleur et la manipulation vertébrale a révélé une augmentation de évaluations de douleur lorsque des attentes négatives étaient manifestées face à la région du traitement, soit où l'attention était dirigée (Bialosky et al., 2008). Le robot était impressionnant et les participants, conscients que les trains répétés étaient des entités différentes des trains simples, appréhendaient la manipulation, ce qui pourrait avoir mitigé les effets hypoalgésiques de faible amplitude rapportés dans les études précédentes (Millan et al., 2012).

De plus, la quatrième apophyse lombaire a été utilisée comme point de contact du robot. Cette contrainte était nécessaire en raison de la configuration du robot et le positionnement du patient. La position optimale aurait été l'apophyse épineuse de la cinquième vertèbre lombaire puisque le nerf sural est formé en partie de la racine S1 et que des effets segmentaires sont recherchés (Seema, 2013). Toutefois, compte tenu de la convergence des projections médullaires du nerf sural, le site de l'application de la manipulation ne peut pas être mis en cause. Pour exclure les effets possibles de repositionnement sur le réflexe RIII et pour exécuter la manipulation vertébrale, les patients sont demeurés en décubitus ventral pour l'entièreté de l'expérience, soit environ 45 minutes dans lesquelles le seuil de douleur était déterminé, stabilisé



et utilisé dans le protocole expérimental (Suter et al., 2005). Cela pourrait également limiter la généralisation de ces résultats puisqu'un vecteur de force postéro-anérieur est rarement utilisé dans les milieux cliniques, une manipulation vertébrale en décubitus latéral impliquant de la rotation est plus fréquente lors du traitement de la colonne lombaire (Peterson, 2010). Toutefois, une étude récente a déterminé que l'orientation du vecteur de force utilisé lors de la manipulation vertébrale n'était pas transmis à la vertèbre, ce qui écarterait cette possibilité (Reed, Long, Kawchuk, Sozio, & Pickar, 2018).

Hypothèses sur les mécanismes neurophysiologiques de l'hypoalgésie induite par la manipulation vertébrale

Effets segmentaires

*Théorie du portillon*

Il est bien connu que les afférences non-nociceptives myélinisées tels que les fibres A- $\beta$  convoient l'information plus rapidement que les fibres nociceptives A- $\delta$  et C. Toutes ces fibres projettent vers les cellules T, lesquelles sont responsables de la transmission de la douleur vers les centres supérieurs, et vers des interneurons inhibiteurs contenus dans la substance gélatineuse de Rolando. Ces interneurons inhibiteurs provoquent une inhibition autogénique des fibres A- $\beta$ , A- $\delta$  et C lorsqu'ils sont activés. Toutefois, les fibres A- $\beta$  exerce une activité excitatrice sur ces interneurons alors que les fibres A- $\delta$  et C sont inhibiteurs. La transmission de la douleur dépend donc de la compétition entre les types d'afférences et de la vitesse de conduction celles-ci (Pereira & Lerner, 2017). Dans les conditions douloureuses aiguës, l'importante convergence des fibres nociceptives périphériques sur les cellules T permet d'activer ces dernières et favorise la transmission de la douleur en inhibant l'interneurone.

Puisque la manipulation vertébrale est une force dirigée vers un segment vertébral, il est avancé qu'elle cause l'activation d'une multitude de mécanorécepteurs associés à des fibres A $\beta$  et donc une inhibition segmentaire de la douleur. Une revue systématique ainsi qu'une méta-analyse sur la manipulation vertébrale et la douleur montre qu'une majorité d'études ont observé des effets hypoalgésiques segmentaires et dans les dermatomes associés au niveau de la manipulation vertébrale (Coronado et al., 2012; Millan et al., 2012). Toutefois, il était impossible dans certains cas de reproduire les effets segmentaires entre les études, ce qui soulève une interrogation quant à l'innocuité de la manipulation vertébrale. Les deux études de ce mémoire ont permis d'observer des effets segmentaires sur les évaluations de douleur sans toutefois influencer le réflexe nociceptif de flexion. Il semble donc exister deux hypothèses plausibles. La première est que la manipulation ait une action sur un type de fibres uniquement soit les fibres C, tel que rapporté dans l'étude de George et al.. La deuxième hypothèse est que la manipulation vertébrale influence les mécanismes spinaux responsables de la sommation temporelle de la douleur (George et al., 2006) .

#### *Mécanismes de contrôle spécifiques*

Une approche permettant de distinguer les effets spinaux des effets supra-spinaux est l'observation de mécanismes de contrôle spécifiques de la douleur telle que la sommation temporelle. Ce phénomène perceptuel augmentant la douleur et en partie produit à un niveau spinal est le résultat de la répétition de stimuli douloureux d'intensité constante (Price et al., 1978). Cette augmentation de la perception douloureuse est corrélée au phénomène de wind-up, observé chez les neurones de la corne dorsale de la moelle épinière, lesquels présentent une sommation des afférences périphériques nociceptives. Bien que cette sensation cesse dès la fin

de l'application des stimuli, la stimulation et son interprétation présentent des caractéristiques communes, en partie, avec des processus pathologiques tels que la sensibilisation centrale, élément clé dans le développement et le maintien de la chronicité. Cela en fait un modèle expérimental appropriée pour explorer cette facette de la douleur.

Dans la première étude, la sommation temporelle de la douleur a été induite par l'application de stimulations électriques répétées au-dessus du processus épineux de la vertèbre visée par la manipulation vertébrale. Une diminution des évaluations de douleur par rapport aux sujets contrôles a été observée, lesquels présentaient une augmentation de la douleur. Ces résultats s'ajoutent à ceux obtenus à l'aide de stimulations thermiques cutanées des membres inférieurs (Bialosky et al., 2008; Bialosky et al., 2009; Bishop et al., 2011; George et al., 2006). Par contre, la deuxième étude présentée dans ce mémoire n'est parvenue à reproduire ces résultats qu'avec des trains simples d'impulsions électriques du nerf sural.

#### Effets supra-spinaux descendants

Les voies descendantes, efférences centrales originaires de diverses structures du cerveau y compris du tronc cérébral et permettant de moduler l'activité spinale segmentaire, pourrait être activées par la manipulation vertébrale. En effet, l'application de stimulations douloureuses dans diverses régions du corps, par exemple dans les zones innervées par les mêmes niveaux de la colonne vertébrale que les segments vertébraux manipulés (ex : manipulation de L4-L5 avec des stimuli de douleur dans le bas du dos ou dermatomes correspondants de jambe) et dans les régions éloignées des niveaux de la colonne vertébrale manipulés (ex : manipulation de L4-L5 avec des stimuli de douleur sur l'avant-bras), permet de déterminer l'apport de chacun des mécanismes à l'analgésie. La majorité des études incluses

dans une revue systématique de 2012 ont démontré des effets hypoalgésiques de la manipulation vertébrale soit segmentaires soit à un site distant (Millan et al., 2012). Ces résultats plaident en faveur d'un mécanisme segmentaire avec une contribution de voies supra spinales.

Toutefois, lors de la deuxième expérience de ce mémoire, aucun changement du réflexe RIII n'a été observé suite à une manipulation vertébrale. Il est bien connu que les voies inhibitrices descendantes, les contrôles inhibiteurs diffus de la nociception, provoquent une diminution marquée du réflexe nociceptif de flexion (Serrao et al., 2004). Il semble donc possible que les effets hypoalgésiques de la manipulation vertébrale relevés dans les études précédentes ne soient pas liés à l'activation de ce complexe médullaire.

#### Processus non spécifiques cérébraux

Les processus cérébraux non spécifiques peuvent aussi être impliqués dans la modulation de la perception de la douleur. En effet, ces processus ne requièrent pas qu'une manipulation vertébrale soit utilisée pour agir. Par exemple, les attentes envers la manipulation vertébrale peuvent diminuer la douleur dans toutes les régions du corps. À notre connaissance, seules deux études ont examiné spécifiquement cette question (Bialosky et al., 2008; Bialosky et al., 2014). Les résultats de ces études indiquent que la manipulation vertébrale a des effets plus importants que les attentes d'analgésie, soutenant un effet spécifique de la manipulation articulaire sur la perception de la douleur.

Afin d'examiner la contribution potentielle des mécanorécepteurs de bas seuil à hypoalgésie induite par le SM, nous avons inclus dans la première expérience des séances au cours desquelles un léger stimulus mécanique a été appliqué dans la même région contactée lors de la manipulation vertébrale. Les résultats de ces séances indiquent qu'une stimulation

mécanique légère ne diminue pas significativement la douleur comparativement à la session de contrôle, ce qui suggère que l'hypoalgésie induite par la manipulation vertébrale se traduit, au moins en partie, par l'activation des mécanorécepteurs articulaires de haut seuil et non seulement par des processus non spécifiques (Randoll et al., 2017). Toutefois, la tendance pour la stimulation mécanique légère était assez semblable à celle de la manipulation vertébrale. Les résultats doivent donc être interprétés avec prudence. En effet, cette stimulation légère a été utilisée comme un stimulus de contrôle et une stimulation plus cliniquement pertinente telle que la mobilisation pourrait être plus efficace et produire des effets similaires à ceux évoqués par la manipulation vertébrale. En effet, une mobilisation implique une plus grande force sur une plus longue période de temps et à des vitesses plus élevées. Par conséquent, ces résultats n'excluent pas la possibilité que la mobilisation, à l'aide de niveaux plus élevés des forces, soit également efficace pour diminuer la sommation temporelle de la douleur.

#### Réflexes spinaux et manipulation vertébrale

Les réflexes spinaux sont un moyen courant d'évaluer les processus spinaux de diverses thérapies telles que la manipulation vertébrale. À ce jour, seule une étude a examiné les effets de manipulation vertébrale sur le réflexe nociceptif de flexion chez des patients atteints d'arthrose du genou. Les patients souffrant de gonarthrose présentaient un réflexe nociceptif de flexion du biceps fémoral plus important que les contrôles. Suite à une mobilisation oscillatoire de six minutes du genou, une réduction du réflexe nociceptif de flexion a été rapportée, réduction qui ne fut pas observée lors de l'intervention contrôle, laquelle consistait à imposer les mains sur le genou pour la même période de temps (Courtney et al., 2010). Les auteurs ont postulé que la mobilisation pouvait peut-être affecter la musculature adjacente à l'articulation. La deuxième expérience de ce mémoire montre que la deuxième composante du réflexe

nociceptif de flexion, le RIII, n'a pas été affectée par la manipulation vertébrale lombaire. À la lumière de ces données, l'emplacement de la manipulation pourrait peut-être jouer un rôle sur le RIII, la manipulation vertébrale effectuée dans notre expérience se limitant à la région lombaire. La durée de la manipulation, de moins d'une seconde dans notre expérience et de six minutes pour la mobilisation, ne semble pas expliquer les résultats puisqu'à force égale, les déplacements vertébraux sont semblables (Page et al., 2014). C'est plutôt la force qui agit directement sur le déplacement vertébral (Colloca et al., 2006).

De plus, le réflexe nociceptif de flexion est une boucle réflexe impliquant principalement les fibres A- $\delta$ . Une facilitation du réflexe par l'activation des fibres C est obtenue lors de paradigme expérimental utilisant la sommation temporelle (Andersen et al., 1994; Gronroos & Pertovaara, 1993; Plaghki et al., 1998; Schomburg et al., 2000). Toutefois, les fibres A- $\delta$  pouvaient aussi être à l'origine de la sommation temporelle du RIII (Clarke et al., 2002; Herrero & Cervero, 1996; Kimura et al., 2005; Weng & Schouenborg, 1998), laquelle a été obtenue dans notre deuxième étude. Dans certains cas, les fibres A-bêta, responsables de la composante 2<sup>e</sup> composante du réflexe nociceptif de flexion (RII), peuvent aussi contribuer au RIII (Willer & Albe-Fessard, 1983; Willer et al., 1980) alors que la manipulation vertébrale n'a pas eu d'effet sur les sensations tactiles dans nos deux expériences. Il a été démontré que la douleur provenant de l'activation des fibres A- $\delta$  n'était pas affectée par la manipulation vertébrale alors que la douleur due aux fibres C était diminuée par cette même manipulation (George et al., 2006). Il se peut donc que la facilitation du réflexe par les fibres C ne permette pas de créer un changement significatif dans l'amplitude de la réponse RIII suite à la manipulation.

Toutefois, de nombreuses études ont été menées sur le réflexe H et les manipulations articulaires. En 1998, des manipulations segmentaires vibratoires au genou ont causé une diminution du réflexe H sans toutefois affecter la réponse M (Hebert & Boucher, 1998). En 2000, une étude a montré une diminution du réflexe H 30 secondes après la manipulation, que celle-ci soit une mobilisation ou une manipulation de haute vélocité et de faible amplitude. Puisque l'onde M, associée à la contraction des fibres musculaires directement par la stimulation électrique, restait inchangée dans les deux cas, une diminution transitoire de l'excitabilité des motoneurones semble se produire suite à la manipulation vertébrale (Dishman & Bulbulian, 2000). Par ailleurs, dans une seconde étude, des manipulations lombaires et cervicales ont été effectuées à des jours différents et les deux causèrent une diminution de l'excitabilité des motoneurones (Dishman & Burke, 2003). Cependant, une étude a soulevé la susceptibilité du réflexe H aux changements positionnels et a attribué les changements observés dans les études antérieures au repositionnement de patient puisqu'aucune différence n'était perceptible chez les participants sains lorsque l'enregistrement et la manipulation étaient effectués dans la même posture (Suter et al., 2005). Pourtant, une diminution significative du réflexe H a été observée chez le groupe de lombalgiques tout en gardant la même posture. Ainsi, il semble que l'altération de l'excitation des motoneurones puisse être spécifique à la présence de la douleur. Pourtant, un essai contrôlé randomisé avec des participants en bonne santé a montré une différence entre le ratio Hmax/Mmax entre une manipulation vertébrale L5-S1 et la mise en charge de l'articulation contactée lors de la manipulation (Dishman et al., 2012). Cette étude suggère que la manipulation rachidienne a des effets spécifiques sur le réflexe H, indépendamment de la présence de la douleur. Ceci est appuyé par une étude de la stimulation magnétique transcrânienne dans lequel le rapport MEP (potentiels évoqués moteurs)/onde M) et le rapport

H/M ont diminué par rapport à la condition de contrôle, ce dernier présentant une plus grande diminution suggérant un effet spinal plus important que celui des efférences inhibitrices supra-spinales (Fryer & Pearce, 2012). Une étude récente, confirmant la diminution du réflexe H, a également fait remarquer que l'aire sous la courbe du réflexe H et la contraction volontaire maximale étaient supérieures à la suite de la manipulation vertébrale. Ces observations suggèrent un meilleur recrutement des motoneurones ou une meilleure synapse avec les afférences après la manipulation vertébrale (Niazi et al., 2015).

Ces résultats sur le réflexe H ne sont pas directement applicables au réflexe RIII puisque le réflexe H dépend d'un arc moteur monosynaptique des afférences Ia des fuseaux neuromusculaires alors que le second est un arc polysynaptique dépendant des fibres A- $\delta$  et, dans une moindre mesure, des fibres nociceptives C, connu pour être modulé par des projections supraspinales descendantes (Sandrini et al., 2005). Pourtant, certaines études ont observé des résultats positifs avec le réflexe H et le réflexe nociceptif de flexion uniquement avec des patients présentant des douleurs (Courtney et al., 2010; Suter et al., 2005). Des douleurs persistantes peuvent causer des changements dans les voies de la douleur vertébrale et des biomarqueurs inflammatoires peuvent médier les effets de la manipulation vertébrale (Coronado & Bialosky, 2017; Kovanur-Sampath et al., 2017). Puisque la lombalgie est souvent une condition épisodique, il est difficile de s'assurer que les participants asymptomatiques des études sont vraiment comparables aux participants sans antécédents de douleurs rachidiennes. Cela peut expliquer, en partie, les divergences dans les études du réflexe H /RIII et la deuxième étude de ce mémoire.



## Limites et directions futures

Le paradigme expérimental utilisé dans la deuxième expérience avait pour objectif d'évaluer la durée des effets de hypoalgésiques de manipulation vertébrale. Les études antérieures ayant observé des effets spécifiques à la sommation temporelle de la douleur se limitant aux 5 minutes suivant l'application d'une manipulation vertébrale (Randoll al 2017 ; Bialosky et al., 2014), une série temporelle d'intervalles de 1 minute a été utilisée. Il se peut que cet intervalle ait été trop long pour saisir l'effet de la manipulation vertébrale sur le réflexe RIII puisque les diminutions du réflexe H observées dans les études précédentes se produisaient lors des 30 premières secondes. Une seule mesure du réflexe pour chaque train unique et pour chacun des trains composant les trains répétés a été faite dans cette fenêtre pour chacun des participants, ce qui donne un échantillon modéré. De plus, la manipulation rachidienne a été effectuée qu'une seule fois au niveau lombaire alors que la diminution du réflexe RIII a été obtenue avec une mobilisation de six minutes du genou. Cela pourrait expliquer les résultats divergents obtenus.

Les prochaines études devraient explorer les effets de la manipulation vertébrale sur les effets des processus supra spinaux sous-jacents aux douleurs rachidiennes. Des potentiels évoqués des fibres C obtenus à l'aide d'un laser pourraient être utilisés afin d'évaluer plus précisément les effets des afférences mécaniques sur l'intégration de la douleur. La littérature sur les douleurs rachidiennes présente des différences entre la population saine et les lombalgiques en réponse à la manipulation vertébrale, ces derniers évoquant plus fréquemment des effets hypoalgésiques. En outre, certaines études récentes ont émis l'hypothèse que la manipulation vertébrale est un modulateur de processus de douleur et de marqueurs inflammatoires (Jordon et al., 2017; Kovanur-Sampath et al., 2017). Les résultats présentés dans ce mémoire permettent d'émettre l'hypothèse que la manipulation vertébrale a des effets sur la

douleur présentent dans les patients souffrant de douleurs chroniques, ceux-ci présentant de la sensibilisation centrale et donc de la sommation temporelle de la douleur. Compte tenu de ces nouveaux éléments, les études futures devraient se concentrer sur des populations cliniques susceptibles de présenter ce type de douleur et sur les populations sous-cliniques, c'est-à-dire celles qui ont présenté des symptômes maintenant résorbés.

## Chapitre V

### Conclusion et retombées attendues

Pour conclure, les deux études présentées dans ce mémoire ont réussi à reproduire des effets hypoalgésiques segmentaires à la manipulation vertébrale sans toutefois influencer le réflexe nociceptif de flexion. Ces résultats s'ajoutent à ceux de la littérature qui montrent des effets hypoalgésiques spécifiques à la sommation temporelle de la douleur. Toutefois, l'absence de modulation du réflexe nociceptif de flexion obtenu par sommation temporelle soulève une nouvelle interrogation à savoir si les effets de la manipulation vertébrale ne seraient pas dépendants des voies de conduction de la douleur. En effet, les douleurs principalement relayées par les fibres C semblent être influencées par la manipulation vertébrale. Il serait donc intéressant de faire les expériences à l'aide de stimulateurs laser, ceux-ci pouvant cibler spécifiquement une population de fibres nociceptives.

Il n'est pas suffisant de montrer l'efficacité d'une intervention thérapeutique pour faire évoluer une discipline. Il est essentiel de comprendre les mécanismes d'action de ses effets bénéfiques afin de mieux utiliser l'intervention, la rendre plus efficace et de cibler seulement des conditions cliniques dont les mécanismes physiopathologiques peuvent être renversés ou diminués spécifiquement par cette intervention. Ce mémoire permet de mieux cibler les mécanismes analgésiques de la manipulation vertébrale, permet de fournir de solides bases scientifiques sur ses effets neurophysiologiques et d'orienter les futures recherches sur les populations cliniques afin d'utiliser les connaissances fondamentales recueillies. Cette progression vers le milieu clinique est importante puisque plusieurs éléments contrôlés en laboratoire ne peuvent l'être en pratique clinique et jouent très certainement un rôle non négligeable dans l'efficacité des soins. En outre, ces études permettent de constituer un dossier

scientifique sur la manipulation vertébrale afin de sensibiliser les professionnels de la santé du réseau. Cela permet de dire dans quelles circonstances la manipulation vertébrale peut être utilisée et favoriser une prise en charge interdisciplinaire efficace des douleurs musculosquelettiques. Toutefois, avant d'en arriver à cette étape, plusieurs études doivent encore être menées sur l'efficacité de la manipulation à long terme.

## Références du mémoire

- Andersen, O. K., Jensen, L. M., Brennum, J., & Arendt-Nielsen, L. (1994). Evidence for central summation of C and A delta nociceptive activity in man. *Pain*, 59(2), 273-280.
- Arendt-Nielsen, L., Brennum, J., Sindrup, S., & Bak, P. (1994). Electrophysiological and psychophysical quantification of temporal summation in the human nociceptive system. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 68(3), 266-273.
- Arendt-Nielsen, L., Graven-Nielsen, T., Svensson, P., & Jensen, T. S. (1997). Temporal summation in muscles and referred pain areas: an experimental human study. *Muscle Nerve*, 20(10), 1311-1313.
- Arendt-Nielsen, L., & Yarnitsky, D. (2009). Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. *J Pain*, 10(6), 556-572. doi:10.1016/j.jpain.2009.02.002
- Bakker, E. W., Verhagen, A. P., van Trijffel, E., Lucas, C., & Koes, B. W. (2009). Spinal mechanical load as a risk factor for low back pain: a systematic review of prospective cohort studies. *Spine (Phila Pa 1976)*, 34(8), E281-293. doi:10.1097/BRS.0b013e318195b257
- Berg, L., Hellum, C., Gjertsen, Ø., Neckelmann, G., Johnsen, L. G., Storheim, K., . . . Espeland, A. (2013). Do more MRI findings imply worse disability or more intense low back pain? A cross-sectional study of candidates for lumbar disc prosthesis. *Skeletal Radiology*, 42(11), 1593-1602. doi:10.1007/s00256-013-1700-x
- Bialosky, J. E., Bishop, M. D., Robinson, M. E., Barabas, J. A., & George, S. Z. (2008). The influence of expectation on spinal manipulation induced hypoalgesia: an experimental

study in normal subjects. *BMC Musculoskelet Disord*, 9, 19. doi:10.1186/1471-2474-9-19

Bialosky, J. E., Bishop, M. D., Robinson, M. E., & George, S. Z. (2010). The relationship of the audible pop to hypoalgesia associated with high-velocity, low-amplitude thrust manipulation: a secondary analysis of an experimental study in pain-free participants. *J Manipulative Physiol Ther*, 33(2), 117-124. doi:10.1016/j.jmpt.2009.12.008

Bialosky, J. E., Bishop, M. D., Robinson, M. E., Zeppieri, G., Jr., & George, S. Z. (2009). Spinal manipulative therapy has an immediate effect on thermal pain sensitivity in people with low back pain: a randomized controlled trial. *Phys Ther*, 89(12), 1292-1303. doi:10.2522/ptj.20090058

Bialosky, J. E., George, S. Z., Horn, M. E., Price, D. D., Staud, R., & Robinson, M. E. (2014). Spinal manipulative therapy-specific changes in pain sensitivity in individuals with low back pain (NCT01168999). *J Pain*, 15(2), 136-148. doi:10.1016/j.jpain.2013.10.005

Bishop, M. D., Beneciuk, J. M., & George, S. Z. (2011). Immediate reduction in temporal sensory summation after thoracic spinal manipulation. *Spine J*, 11(5), 440-446. doi:10.1016/j.spinee.2011.03.001

Bishop, M. D., Torres-Cueco, R., Gay, C. W., Lluch-Girbes, E., Beneciuk, J. M., & Bialosky, J. E. (2015). What effect can manual therapy have on a patient's pain experience? *Pain Manag*, 5(6), 455-464. doi:10.2217/pmt.15.39

Burdorf, A., & LaMontagne, A. D. (2017). Analytical strategies to determine whether job strain is an important risk factor for occurrence of low-back pain. *Scand J Work Environ Health*, 43(5), 393-395. doi:10.5271/sjweh.3657

- Busse, J. W., Craigie, S., Juurlink, D. N., Buckley, D. N., Wang, L., Couban, R. J., . . . Guyatt, G. H. (2017). Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *CMAJ*, 189(18), E659-e666. doi:10.1503/cmaj.170363
- Bussi res, A. E., Gauthier, C. A., Fournier, G., & Descarreaux, M. (2017). Spinal manipulative therapy for low back pain—time for an update. *Canadian Family Physician*, 63(9), 669-672.
- Chen, L., & Huang, L. Y. (1992). Protein kinase C reduces Mg<sup>2+</sup> block of NMDA-receptor channels as a mechanism of modulation. *Nature*, 356(6369), 521-523. doi:10.1038/356521a0
- Chen, S. M., Liu, M. F., Cook, J., Bass, S., & Lo, S. K. (2009). Sedentary lifestyle as a risk factor for low back pain: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health*, 82(7), 797-806. doi:10.1007/s00420-009-0410-0
- Chetty, L. (2017). A Critical Review of Low Back Pain Guidelines. *Workplace Health & Safety*, 65(9), 388-394. doi:10.1177/2165079917702384
- Choiniere, M., Dion, D., Peng, P., Banner, R., Barton, P. M., Boulanger, A., . . . Ware, M. (2010). The Canadian STOP-PAIN project - Part 1: Who are the patients on the waitlists of multidisciplinary pain treatment facilities? *Can J Anaesth*, 57(6), 539-548. doi:10.1007/s12630-010-9305-5
- Christiansen, T. L., Niazi, I. K., Holt, K., Nedergaard, R. W., Duehr, J., Allen, K., . . . Haavik, H. (2018). The effects of a single session of spinal manipulation on strength and cortical drive in athletes. *Eur J Appl Physiol*, 118(4), 737-749. doi:10.1007/s00421-018-3799-x

- Clarke, R. W., Eves, S., Harris, J., Peachey, J. E., & Stuart, E. (2002). Interactions between cutaneous afferent inputs to a withdrawal reflex in the decerebrated rabbit and their control by descending and segmental systems. *Neuroscience*, *112*(3), 555-571.
- Coenen, P., Kingma, I., Boot, C. R., Twisk, J. W., Bongers, P. M., & van Dieen, J. H. (2013). Cumulative low back load at work as a risk factor of low back pain: a prospective cohort study. *J Occup Rehabil*, *23*(1), 11-18. doi:10.1007/s10926-012-9375-z
- Colloca, C. J., Keller, T. S., Harrison, D. E., Moore, R. J., Gunzburg, R., & Harrison, D. D. (2006). Spinal manipulation force and duration affect vertebral movement and neuromuscular responses. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, *21*(3), 254-262. doi:10.1016/j.clinbiomech.2005.10.006
- Coronado, R. A., & Bialosky, J. E. (2017). Manual physical therapy for chronic pain: the complex whole is greater than the sum of its parts. *J Man Manip Ther*, *25*(3), 115-117. doi:10.1080/10669817.2017.1309344
- Coronado, R. A., Gay, C. W., Bialosky, J. E., Carnaby, G. D., Bishop, M. D., & George, S. Z. (2012). Changes in pain sensitivity following spinal manipulation: a systematic review and meta-analysis. *J Electromyogr Kinesiol*, *22*(5), 752-767. doi:10.1016/j.jelekin.2011.12.013
- Courtney, C. A., Witte, P. O., Chmell, S. J., & Hornby, T. G. (2010). Heightened flexor withdrawal response in individuals with knee osteoarthritis is modulated by joint compression and joint mobilization. *J Pain*, *11*(2), 179-185. doi:10.1016/j.jpain.2009.07.005



- Currie, S. J., Myers, C. A., Durso, C., Enebo, B. A., & Davidson, B. S. (2016). The Neuromuscular Response to Spinal Manipulation in the Presence of Pain. *J Manipulative Physiol Ther*, 39(4), 288-293. doi:10.1016/j.jmpt.2016.02.011
- Descarreaux, M., Dugas, C., Raymond, J., & Normand, M. C. (2005). Kinetic analysis of expertise in spinal manipulative therapy using an instrumented manikin. *J Chiropr Med*, 4(2), 53-60. doi:10.1016/S0899-3467(07)60114-1
- Dickenson, A. H., Chapman, V., & Green, G. M. (1997). The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acid-mediated events in the transmission and modulation of pain in the spinal cord. *Gen Pharmacol*, 28(5), 633-638.
- Disease, G. B. D., Injury, I., & Prevalence, C. (2017). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet (London, England)*, 390(10100), 1211-1259. doi:10.1016/S0140-6736(17)32154-2
- Dishman, J. D., & Bulbulian, R. (2000). Spinal reflex attenuation associated with spinal manipulation. *Spine (Phila Pa 1976)*, 25(19), 2519-2524;discussion 2525.
- Dishman, J. D., & Burke, J. (2003). Spinal reflex excitability changes after cervical and lumbar spinal manipulation: a comparative study. *Spine J*, 3(3), 204-212.
- Dishman, J. D., Burke, J. R., & Dougherty, P. (2018). Motor Neuron Excitability Attenuation as a Sequel to Lumbosacral Manipulation in Subacute Low Back Pain Patients and Asymptomatic Adults: A Cross-Sectional H-Reflex Study. *J Manipulative Physiol Ther*, 41(5), 363-371. doi:10.1016/j.jmpt.2017.10.015

- Dishman, J. D., Weber, K. A., 2nd, Corbin, R. L., & Burke, J. R. (2012). Understanding inhibitory mechanisms of lumbar spinal manipulation using H-reflex and F-wave responses: a methodological approach. *J Neurosci Methods*, 210(2), 169-177. doi:10.1016/j.jneumeth.2012.07.014
- Duggan, A. W., Riley, R. C., Mark, M. A., MacMillan, S. J., & Schaible, H. G. (1995). Afferent volley patterns and the spinal release of immunoreactive substance P in the dorsal horn of the anaesthetized spinal cat. *Neuroscience*, 65(3), 849-858.
- Fernandez-Carnero, J., Fernandez-de-las-Penas, C., & Cleland, J. A. (2008). Immediate hypoalgesic and motor effects after a single cervical spine manipulation in subjects with lateral epicondylalgia. *J Manipulative Physiol Ther*, 31(9), 675-681. doi:10.1016/j.jmpt.2008.10.005
- Fryer, G., & Pearce, A. J. (2012). The effect of lumbosacral manipulation on corticospinal and spinal reflex excitability on asymptomatic participants. *J Manipulative Physiol Ther*, 35(2), 86-93. doi:10.1016/j.jmpt.2011.09.010
- George, S. Z., Bishop, M. D., Bialosky, J. E., Zeppieri, G., Jr., & Robinson, M. E. (2006). Immediate effects of spinal manipulation on thermal pain sensitivity: an experimental study. *BMC Musculoskelet Disord*, 7, 68. doi:10.1186/1471-2474-7-68
- Gozariu, M., Bragard, D., Willer, J. C., & Le Bars, D. (1997). Temporal summation of C-fiber afferent inputs: competition between facilitatory and inhibitory effects on C-fiber reflex in the rat. *J Neurophysiol*, 78(6), 3165-3179. doi:10.1152/jn.1997.78.6.3165
- Gronroos, M., & Pertovaara, A. (1993). Capsaicin-induced central facilitation of a nociceptive flexion reflex in humans. *Neurosci Lett*, 159(1-2), 215-218.

- Guirimand, F., Dupont, X., Brasseur, L., Chauvin, M., & Bouhassira, D. (2000). The effects of ketamine on the temporal summation (wind-up) of the R(III) nociceptive flexion reflex and pain in humans. *Anesth Analg*, 90(2), 408-414.
- Hadjistavropoulos, T., Fitzgerald, T. D., & Marchildon, G. P. (2010). Practice guidelines for assessing pain in older persons with dementia residing in long-term care facilities. *Physiother Can*, 62(2), 104-113. doi:10.3138/physio.62.2.104
- Hadjistavropoulos, T., Marchildon, G. P., Fine, P. G., Herr, K., Palley, H. A., Kaasalainen, S., & Beland, F. (2009). Transforming long-term care pain management in north america: the policy-clinical interface. *Pain Med*, 10(3), 506-520. doi:10.1111/j.1526-4637.2009.00566.x
- Hebert, J., & Boucher, J. P. (1998). Effect of manual segmental vibration on neuromuscular excitability. *J Manipulative Physiol Ther*, 21(8), 528-533.
- Henschke, N., Kamper, S. J., & Maher, C. G. (2015). The epidemiology and economic consequences of pain. *Mayo Clin Proc*, 90(1), 139-147. doi:10.1016/j.mayocp.2014.09.010
- Herrero, J. F., & Cervero, F. (1996). Changes in nociceptive reflex facilitation during carrageenan-induced arthritis. *Brain Res*, 717(1-2), 62-68.
- Herzog, W. (2010). The biomechanics of spinal manipulation. *J Bodyw Mov Ther*, 14(3), 280-286. doi:10.1016/j.jbmt.2010.03.004
- Hooten, W. M., & Cohen, S. P. (2015). Evaluation and Treatment of Low Back Pain: A Clinically Focused Review for Primary Care Specialists. *Mayo Clin Proc*, 90(12), 1699-1718. doi:10.1016/j.mayocp.2015.10.009

- Hoy, D., Brooks, P., Blyth, F., & Buchbinder, R. (2010). The Epidemiology of low back pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 24(6), 769-781. doi:<https://doi.org/10.1016/j.berh.2010.10.002>
- Hurwitz, E. L., Randhawa, K., Yu, H., Cote, P., & Haldeman, S. (2018). The Global Spine Care Initiative: a summary of the global burden of low back and neck pain studies. *Eur Spine J*. doi:10.1007/s00586-017-5432-9
- IASP. (1994). Pain terms.
- Jordon, M. K., Beattie, P. F., D'Urso, S., & Scriven, S. (2017). Spinal manipulation does not affect pressure pain thresholds in the absence of neuromodulators: a randomized controlled trial. *J Man Manip Ther*, 25(4), 172-181. doi:10.1080/10669817.2016.1230352
- Kawchuk, G. N., Fryer, J., Jaremko, J. L., Zeng, H., Rowe, L., & Thompson, R. (2015). Real-time visualization of joint cavitation. *PLoS One*, 10(4), e0119470. doi:10.1371/journal.pone.0119470
- Kimura, S., Tanabe, M., Honda, M., & Ono, H. (2005). Enhanced wind-up of the C-fiber-mediated nociceptive flexor reflex movement following painful diabetic neuropathy in mice. *J Pharmacol Sci*, 97(2), 195-202.
- Knox, J. B., Orchowski, J. R., Scher, D. L., Owens, B. D., Burks, R., & Belmont, P. J., Jr. (2014). Occupational driving as a risk factor for low back pain in active-duty military service members. *Spine J*, 14(4), 592-597. doi:10.1016/j.spinee.2013.06.029
- Koes, B. W., van Tulder, M. W., & Thomas, S. (2006). Diagnosis and treatment of low back pain. *BMJ : British Medical Journal*, 332(7555), 1430-1434.

- Kovanur-Sampath, K., Mani, R., Cotter, J., Gisselman, A. S., & Tumilty, S. (2017). Changes in biochemical markers following spinal manipulation-a systematic review and meta-analysis. *Musculoskelet Sci Pract*, 29, 120-131. doi:10.1016/j.msksp.2017.04.004
- Krouwel, O., Hebron, C., & Willett, E. (2010). An investigation into the potential hypoalgesic effects of different amplitudes of PA mobilisations on the lumbar spine as measured by pressure pain thresholds (PPT). *Man Ther*, 15(1), 7-12. doi:10.1016/j.math.2009.05.013
- Leonhardt, C., Lehr, D., Chenot, J. F., Keller, S., Luckmann, J., Basler, H. D., . . . Becker, A. (2009). Are fear-avoidance beliefs in low back pain patients a risk factor for low physical activity or vice versa? A cross-lagged panel analysis. *Psychosoc Med*, 6, Doc01. doi:10.3205/psm000057
- Li, J., Simone, D. A., & Larson, A. A. (1999). Windup leads to characteristics of central sensitization. *Pain*, 79(1), 75-82.
- Liliedahl, R. L., Finch, M. D., Axene, D. V., & Goertz, C. M. (2010). Cost of care for common back pain conditions initiated with chiropractic doctor vs medical doctor/doctor of osteopathy as first physician: experience of one Tennessee-based general health insurer. *J Manipulative Physiol Ther*, 33(9), 640-643. doi:10.1016/j.jmpt.2010.08.018
- Lin, C. W., Haas, M., Maher, C. G., Machado, L. A., & van Tulder, M. W. (2011). Cost-effectiveness of guideline-endorsed treatments for low back pain: a systematic review. *Eur Spine J*, 20(7), 1024-1038. doi:10.1007/s00586-010-1676-3
- Maitland, G. D. (1977). *Peripheral Manipulation* (2nd ed. ed.). London: Butterworths.
- Maitland, G. D. (1986). *Vertebral Manipulation* (5th ed. ed.). London: Butterworths.

- Manchikanti, L., Singh, V., Datta, S., Cohen, S. P., Hirsch, J. A., & American Society of Interventional Pain, P. (2009). Comprehensive review of epidemiology, scope, and impact of spinal pain. *Pain Physician*, 12(4), E35-70.
- Martin, B. I., Deyo, R. A., Mirza, S. K., Turner, J. A., Comstock, B. A., Hollingworth, W., & Sullivan, S. D. (2008). Expenditures and health status among adults with back and neck problems. *JAMA*, 299(6), 656-664. doi:10.1001/jama.299.6.656
- Mikkonen, P., Leino-Arjas, P., Remes, J., Zitting, P., Taimela, S., & Karppinen, J. (2008). Is smoking a risk factor for low back pain in adolescents? A prospective cohort study. *Spine (Phila Pa 1976)*, 33(5), 527-532. doi:10.1097/BRS.0b013e3181657d3c
- Millan, M., Leboeuf-Yde, C., Budgell, B., & Amorim, M. A. (2012). The effect of spinal manipulative therapy on experimentally induced pain: a systematic literature review. *Chiropr Man Therap*, 20(1), 26. doi:10.1186/2045-709X-20-26
- Mokdad, A. H., Ballestros, K., Echko, M., Glenn, S., Olsen, H. E., Mullany, E., . . . Murray, C. J. L. (2018). The State of US Health, 1990-2016: Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Among US States. *JAMA*, 319(14), 1444-1472. doi:10.1001/jama.2018.0158
- Moulin, D. E., Clark, A. J., Speechley, M., & Morley-Forster, P. K. (2002). Chronic pain in Canada--prevalence, treatment, impact and the role of opioid analgesia. *Pain Res Manag*, 7(4), 179-184.
- Niazi, I. K., Turker, K. S., Flavel, S., Kinget, M., Duehr, J., & Haavik, H. (2015). Changes in H-reflex and V-waves following spinal manipulation. *Exp Brain Res*, 233(4), 1165-1173. doi:10.1007/s00221-014-4193-5
- Nougarou, F., Dugas, C., Deslauriers, C., Page, I., & Descarreaux, M. (2013). Physiological responses to spinal manipulation therapy: investigation of the relationship between

- electromyographic responses and peak force. *J Manipulative Physiol Ther*, 36(9), 557-563. doi:10.1016/j.jmpt.2013.08.006
- Nougarou, F., Dugas, C., Loranger, M., Page, I., & Descarreaux, M. (2014). The role of preload forces in spinal manipulation: experimental investigation of kinematic and electromyographic responses in healthy adults. *J Manipulative Physiol Ther*, 37(5), 287-293. doi:10.1016/j.jmpt.2014.04.002
- Nougarou, F., Page, I., Loranger, M., Dugas, C., & Descarreaux, M. (2016). Neuromechanical response to spinal manipulation therapy: effects of a constant rate of force application. *BMC Complement Altern Med*, 16, 161. doi:10.1186/s12906-016-1153-6
- Page, I., Nougarou, F., Dugas, C., & Descarreaux, M. (2014). The effect of spinal manipulation impulse duration on spine neuromechanical responses. *J Can Chiropr Assoc*, 58(2), 141-148.
- Paige, N. M., Miake-Lye, I. M., Booth, M. S., Beroes, J. M., Mardian, A. S., Dougherty, P., . . . Shekelle, P. G. (2017). Association of Spinal Manipulative Therapy With Clinical Benefit and Harm for Acute Low Back Pain: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 317(14), 1451-1460. doi:10.1001/jama.2017.3086
- Pereira, P. J. S., & Lerner, E. A. (2017). Gate Control Theory Springs a Leak. *Neuron*, 93(4), 723-724. doi:10.1016/j.neuron.2017.02.016
- Peterson, D. B., TF. (2010). *Chiropractic technique: principles and practice* (Mosby Ed. 3rd ed.). St. Louis.
- Phillips, C. J., & Schopflocher, D. (2008). The Economics of Chronic Pain. In *Chronic Pain* (pp. 41-50): Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

- Pickar, J. G., & Kang, Y. M. (2006). Paraspinal muscle spindle responses to the duration of a spinal manipulation under force control. *J Manipulative Physiol Ther*, 29(1), 22-31. doi:10.1016/j.jmpt.2005.11.014
- Plaghki, L., Bragard, D., Le Bars, D., Willer, J. C., & Godfraind, J. M. (1998). Facilitation of a nociceptive flexion reflex in man by nonnoxious radiant heat produced by a laser. *J Neurophysiol*, 79(5), 2557-2567. doi:10.1152/jn.1998.79.5.2557
- Price, D. D., Hayes, R. L., Ruda, M., & Dubner, R. (1978). Neural representation of cutaneous aftersensations by spinothalamic tract neurons. *Fed Proc*, 37(9), 2237-2239.
- Qaseem, A., Wilt, T. J., McLean, R. M., Forciea, M., & Fainsinger, R. (2017). Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: A clinical practice guideline from the american college of physicians. *Annals of Internal Medicine*, 166(7), 514-530. doi:10.7326/M16-2367
- Randoll, C., Gagnon-Normandin, V., Tessier, J., Bois, S., Rustamov, N., O'Shaughnessy, J., . . . Piche, M. (2017). The mechanism of back pain relief by spinal manipulation relies on decreased temporal summation of pain. *Neuroscience*, 349, 220-228. doi:10.1016/j.neuroscience.2017.03.006
- Reed, W. R., Cao, D. Y., Long, C. R., Kawchuk, G. N., & Pickar, J. G. (2013). Relationship between Biomechanical Characteristics of Spinal Manipulation and Neural Responses in an Animal Model: Effect of Linear Control of Thrust Displacement versus Force, Thrust Amplitude, Thrust Duration, and Thrust Rate. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 492039. doi:10.1155/2013/492039
- Reed, W. R., Long, C. R., Kawchuk, G. N., Sozio, R. S., & Pickar, J. G. (2018). Neural Responses to Physical Characteristics of a High-velocity, Low-amplitude Spinal



- Manipulation: Effect of Thrust Direction. *Spine (Phila Pa 1976)*, 43(1), 1-9.  
doi:10.1097/brs.0000000000001344
- Reed, W. R., Pickar, J. G., Sozio, R. S., Liebschner, M. A. K., Little, J. W., & Gudavalli, M. R. (2017). Characteristics of Paraspinal Muscle Spindle Response to Mechanically Assisted Spinal Manipulation: A Preliminary Report. *J Manipulative Physiol Ther*, 40(6), 371-380. doi:10.1016/j.jmpt.2017.03.006
- Reed, W. R., Sozio, R., Pickar, J. G., & Onifer, S. M. (2014). Effect of spinal manipulation thrust duration on trunk mechanical activation thresholds of nociceptive-specific lateral thalamic neurons. *J Manipulative Physiol Ther*, 37(8), 552-560. doi:10.1016/j.jmpt.2014.08.006
- Ruddock, J. K., Sallis, H., Ness, A., & Perry, R. E. (2016). Spinal Manipulation Vs Sham Manipulation for Nonspecific Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Chiropr Med*, 15(3), 165-183. doi:10.1016/j.jcm.2016.04.014
- Sandrini, G., Serrao, M., Rossi, P., Romaniello, A., Cruccu, G., & Willer, J. C. (2005). The lower limb flexion reflex in humans. *Prog Neurobiol*, 77(6), 353-395. doi:10.1016/j.pneurobio.2005.11.003
- Schneider, M., Haas, M., Glick, R., Stevans, J., & Landsittel, D. (2015). Comparison of spinal manipulation methods and usual medical care for acute and subacute low back pain: a randomized clinical trial. *Spine (Phila Pa 1976)*, 40(4), 209-217. doi:10.1097/BRS.0000000000000724
- Schomburg, E. D., Steffens, H., & Mense, S. (2000). Contribution of TTX-resistant C-fibres and Adelta-fibres to nociceptive flexor-reflex and non-flexor-reflex pathways in cats. *Neurosci Res*, 37(4), 277-287.

- Schopflocher, D., Taenzer, P., & Jovey, R. (2011). The prevalence of chronic pain in Canada. *Pain Res Manag*, 16(6), 445-450.
- Schouenborg, J. (1984). Functional and topographical properties of field potentials evoked in rat dorsal horn by cutaneous C-fibre stimulation. *J Physiol*, 356, 169-192.
- Schouenborg, J., & Dickenson, A. (1985). Effects of a distant noxious stimulation on A and C fibre-evoked flexion reflexes and neuronal activity in the dorsal horn of the rat. *Brain Res*, 328(1), 23-32.
- Seema, S. R. (2013). Study of sural nerve complex in human cadavers. *ISRN Anat*, 2013, 827276. doi:10.5402/2013/827276
- Serrao, M., Rossi, P., Sandrini, G., Parisi, L., Amabile, G. A., Nappi, G., & Pierelli, F. (2004). Effects of diffuse noxious inhibitory controls on temporal summation of the RIII reflex in humans. *Pain*, 112(3), 353-360. doi:10.1016/j.pain.2004.09.018
- Shekelle, P. G., Paige, N. M., Mlake-Lye, I. M., Beroes, J. M., Booth, M. S., & Shanman, R. (2017). VA Evidence-based Synthesis Program Reports. In *The Effectiveness and Harms of Spinal Manipulative Therapy for the Treatment of Acute Neck and Lower Back Pain: A Systematic Review*. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US).
- Sorensen, C. J., Johnson, M. B., Norton, B. J., Callaghan, J. P., & Van Dillen, L. R. (2016). Asymmetry of lumbopelvic movement patterns during active hip abduction is a risk factor for low back pain development during standing. *Hum Mov Sci*, 50, 38-46. doi:10.1016/j.humov.2016.10.003
- Statistiques Canada. (2014). Bien vieillir en établissement de santé.
- Statistiques Canada. (2015). *Projections démographiques pour le Canada (2013 à 2063), les provinces et les territoires (2013 à 2038)*. Gouvernement du Canada.

- Statistiques Canada. (2016). Tables de mortalité, Canada, provinces et territoires 2010 à 2012.
- Suter, E., McMorland, G., & Herzog, W. (2005). Short-term effects of spinal manipulation on H-reflex amplitude in healthy and symptomatic subjects. *J Manipulative Physiol Ther*, 28(9), 667-672. doi:10.1016/j.jmpt.2005.09.017
- Terrett, A. C., & Vernon, H. (1984). Manipulation and pain tolerance. A controlled study of the effect of spinal manipulation on paraspinal cutaneous pain tolerance levels. *Am J Phys Med*, 63(5), 217-225.
- Tucker, K. J., Tuncer, M., & Turker, K. S. (2005). A review of the H-reflex and M-wave in the human triceps surae. *Hum Mov Sci*, 24(5-6), 667-688. doi:10.1016/j.humov.2005.09.010
- van Tulder, M., Becker, A., Bekkering, T., Breen, A., del Real, M. T., Hutchinson, A., . . . Malmivaara, A. (2006). Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*, 15 Suppl 2, S169-191. doi:10.1007/s00586-006-1071-2
- van Tulder, M. W., Assendelft, W. J., Koes, B. W., & Bouter, L. M. (1997). Spinal radiographic findings and nonspecific low back pain. A systematic review of observational studies. *Spine (Phila Pa 1976)*, 22(4), 427-434.
- Vavrek, D. A., Sharma, R., & Haas, M. (2014). Cost analysis related to dose-response of spinal manipulative therapy for chronic low back pain: outcomes from a randomized controlled trial. *J Manipulative Physiol Ther*, 37(5), 300-311. doi:10.1016/j.jmpt.2014.03.002
- Walker, B. F., Muller, R., & Grant, W. D. (2004). Low back pain in Australian adults: prevalence and associated disability. *J Manipulative Physiol Ther*, 27(4), 238-244. doi:10.1016/j.jmpt.2004.02.002

- Weng, H. R., & Schouenborg, J. (1998). On the cutaneous receptors contributing to withdrawal reflex pathways in the decerebrate spinal rat. *Exp Brain Res*, 118(1), 71-77.
- WHO. (2003). The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 919, i-x, 1-218, back cover.
- Willer, J. C. (1977). Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain*, 3(1), 69-80.
- Willer, J. C., & Albe-Fessard, D. (1983). Further studies on the role of afferent input from relatively large diameter fibers in transmission of nociceptive messages in humans. *Brain Res*, 278(1-2), 318-321.
- Willer, J. C., Boureau, F., & Albe-Fessard, D. (1980). Human nociceptive reactions: effects of spatial summation of afferent input from relatively large diameter fibers. *Brain Res*, 201(2), 465-470.
- Wong, J. J., Cote, P., Sutton, D. A., Randhawa, K., Yu, H., Varatharajan, S., . . . Taylor-Vaisey, A. (2016). Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur J Pain*. doi:10.1002/ejp.931
- Woolf, C. J. (1983). Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*, 306(5944), 686-688.
- Woolf, C. J. (1996). Windup and central sensitization are not equivalent. *Pain*, 66(2-3), 105-108.
- Woolf, C. J., & Thompson, S. W. (1991). The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*, 44(3), 293-299.

- Wranger, L. S., Rennemark, M., & Berglund, J. (2016). Pain among older adults from a gender perspective: findings from the Swedish National Study on Aging and Care (SNAC-Blekinge). *Scand J Public Health*, 44(3), 258-263. doi:10.1177/1403494815618842
- Zarghami, A., & Nazari, P. (2017). Obesity: An inevitable risk factor in evaluation of Low Back Pain. *J Back Musculoskelet Rehabil*, 30(2), 393-394. doi:10.3233/BMR-160523
- Zhang, T. T., Liu, Z., Liu, Y. L., Zhao, J. J., Liu, D. W., & Tian, Q. B. (2016). Obesity as a Risk Factor for Low Back Pain: A Meta-Analysis. *Clin Spine Surg*. doi:10.1097/BSD.0000000000000468